

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

ESCUELA POLITECNICA SUPERIOR



TRABAJO FIN DE MASTER

**ANÁLISIS DE CORRIENTES EN UNA RED NEURONAL
CONECTADA MEDIANTE GAP JUNCTIONS**

MIGUEL YUSTRES DÍAZ

SEPTIEMBRE 2015

ANÁLISIS DE CORRIENTES EN UNA RED NEURONAL CONECTADA MEDIANTE GAP JUNCTIONS

Autor: D. Miguel Yustres Díaz

Director: Dr. D. Pablo Varona Martínez

**Dpto. de Ingeniería Informática
Escuela Politécnica Superior
Universidad Autónoma de Madrid
Septiembre 2015**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	Introducción.....	15
1.1	Motivación.....	15
1.2	Objetivos.....	15
1.3	Organización de la memoria.....	15
2	Estado del arte	17
2.1	Gap junctions y sincronización	18
2.1.1	Conexinas	18
2.1.2	Regulación y plasticidad de gap junctions	19
2.1.3	Gap junctions y sincronización.....	20
2.1.4	Gap junctions y las enfermedades neuronales	20
2.2	Uso de modelos neuronales para el estudio del procesamiento de información con sinapsis eléctricas	21
2.3	Herramientas de visualización de redes neuronales.	22
3	Metodología.....	25
3.1	Modelos neuronales	25
3.1.1	Modelo Hindmarsh-Rose.....	25
3.1.2	Modelo de conductancia de Wang.....	28
3.2	Herramienta para la visualización de la corriente	31
3.3	Visualización de la evolución del potencial de membrana en una red neuronal.	31
4	Resultados.....	33
4.1	Análisis de corrientes entre dos neuronas.....	33
4.1.1	Análisis de las corrientes con Hindmarsh-Rose	33
4.1.2	Análisis de corrientes en el modelo de conductancia de Wang.....	38
4.2	Análisis de las corrientes en una red de neuronas acopladas a primeros vecinos	40
4.2.1	Herramienta para el estudio de los movimientos de las corrientes en una red neuronal.	40
4.2.2	Análisis de las corrientes en neuronas con distintos estímulos	41
4.2.3	Monitorización del flujo de corriente entre una fuente y un sumidero	48
4.2.4	Comparativa de la evolución del potencial de membrana con el flujo de corrientes en una red neuronal.....	53
5	Conclusiones y trabajo futuro.....	63
5.1	Conclusiones.....	63

5.2 Trabajo futuro	64
5.2.1 Mejoras en la herramienta	64
5.2.2 Ampliaciones al estudio de la corriente.....	65
6 Referencias	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 2-1 Tipos de transmisión sináptica: a) química b) eléctrica.....	17
Fig 2-2 Gap junction (canales para la comunicación intercelular formados por proteína de membrana).	18
Fig 2-3 Ejemplo de prueba del uso de NeurAnim	22
Fig 2-4 Representación del potencial de membrana de una red neuronal mediante un programa en Matlab.....	23
Fig 3-1 Potencial de membrana de 1 neurona HR con comportamiento regular	26
Fig 3-2 Potencial de membrana de 1 neurona HR con comportamiento caótico	27
Fig 3-3 Valores de x, y, z de 1 neurona HR con comportamiento regular	27
Fig 3-4 Valores de x, y, z de 1 neurona HR con comportamiento caótico.....	28
Fig 3-5 Potencial de membrana en una neurona sola con el modelo HH.....	30
Fig 3-6 Evolución de las variables de apertura de los canales en el tiempo.....	30
Fig 4-1 Dos neuronas conectadas mediante gap junctions	33
Fig 4-2 HR modelo 2 neuronas con $g=0.01$. Comportamiento regular.	34
Fig 4-3 HR modelo 2 neuronas con $g=0.01$. Comportamiento caótico.....	35
Fig 4-4 Comparativa de la Y e Z para las dos neuronas en el comportamiento regular con $g = 0.01$	35
Fig 4-5 Comparativa de la Y e Z para las dos neuronas en el comportamiento caótico con $g = 0.01$	35
Fig 4-6 HR modelo 2 neuronas con $g=0.4$. Comportamiento regular.	36
Fig 4-7 HR modelo 2 neuronas con $g=0.4$. Comportamiento caótico.....	36
Fig 4-8 HR modelo 2 neuronas con $g=1.0$. Comportamiento regular.	37
Fig 4-9 HR modelo 2 neuronas con $g=1.0$. Comportamiento caótico.....	37
Fig 4-10 Comparativa del potencial de membrana de las dos neuronas. Las gráficas de arriba representan el comportamiento regular, las de abajo el caótico. Las gráficas de la izquierda, conectividad baja, las del medio, conectividad media y las de la derecha, alta	37
Fig 4-11 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.0001$	38
Fig 4-12 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.015$	39
Fig 4-13 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.1$	39
Fig 4-14 Comparativa del potencial de membrana de las dos neuronas. Las gráfica de la izquierda representa la conectividad baja, la del medio la conectividad media y la de la derecha, la conectividad alta.....	39
Fig 4-15 Herramienta de análisis de corrientes. Método en el que se muestra para cada neurona de que vecina recibe más corriente.....	41
Fig 4-16 Herramienta de análisis de corrientes. Método en el que se muestra para cada neurona a que neurona vecina le da más corriente.	41
Fig 4-17 Red neurona 3x3 con una neurona con mayor estímulo	42
Fig 4-18 Neurona con $I_{app} = 2.0 \mu A/cm^2$ en una red 3x3 neuronas HH, $g=0.015$	42
Fig 4-19 Potencial de membrana de la neurona que recibe la mayor estimulación y una de sus vecinas en una red 3x3 con neuronas HH. $g=0.015$	43
Fig 4-20 Potencial de membrana de la neurona vecina y una neurona lejana en una red 3x3 con neuronas HH	43
Fig 4-21 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. A la izquierda se muestra el milisegundo 70 y a la derecha el milisegundo 150.....	44
Fig 4-22 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. Arriba movimiento de corrientes. Abajo detalle del potencial de membrana en neuronas vecinas.....	45

Fig 4-23 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. Detalle del milisegundo 700. Arriba movimientos de las corrientes en el instante 690 ms(izquierda), 700 ms(centro) y 710 (derecha). Abajo detalle de potenciales de membrana de las neuronas 1, 5 y 6.....	46
Fig 4-24 Neurona con $I_{app} = 2.0 \mu A/cm^2$ en una red 3x3 neuronas HH, $g=0.1$	47
Fig 4-25 Potencial de membrana de la neurona fuerte y una de sus vecinas en una red 3x3 con neuronas HH. $g=0.1$	48
Fig 4-26 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH $g =0.1$. Movimientos de las corrientes en el instante 150 ms (izquierda), 550 ms (centro) y 610 ms (derecha).	48
Fig 4-27 Red 10x10 con una neurona fuerte (neurona roja), y una neurona débil (neurona azul)	49
Fig 4-28 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero	49
Fig 4-29 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres.....	50
Fig 4-30 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres alejados.....	50
Fig 4-31 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres alejados. Aumentamos la conectividad siendo $g=0.1$	51
Fig 4-32 Potencial de membrana de una de las neuronas fuente y una de las neuronas sumidero en la ejecución con $g =0.1$	51
Fig 4-33 Potencial de membrana de una de las neuronas fuente y una de las neuronas sumidero en la ejecución con $g =0.015$	52
Fig 4-34 Imagen de la red 10x10 mostrando las flechas para mostrar que neurona me aporta más corriente.....	53
Fig 4-35 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 220ms.	54
Fig 4-36 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 240ms.	54
Fig 4-37 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 250ms.	55
Fig 4-38 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 90ms.	55
Fig 4-39 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 110ms.	56
Fig 4-40 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 120ms.	57
Fig 4-41 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 130ms.	57
Fig 4-42 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 150ms.	57
Fig 4-43 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 170ms.	58
Fig 4-44 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 120ms.....	58

Fig 4-45 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 150ms.....	59
Fig 4-46 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 170ms.....	59
Fig 4-47 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 200ms.....	60
Fig 4-48 Red neuronal 15x15. Modelo Hindmarsh-Rose $g = 0.1$. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red.....	61
Fig 4-49 Red neuronal 15x15. Modelo Hindmarsh-Rose $g = 0.4$. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red.....	61

Resumen

La conexión de neuronas mediante sinapsis eléctricas proporciona una mayor velocidad de transmisión sináptica y la capacidad de sincronizar grupos de células para coordinar su actividad. Este tipo de sinapsis permite el intercambio de información continua entre neuronas, no solo cuando se producen potenciales de acción. Dependiendo de la magnitud del acoplamiento, esta sincronización afecta a la actividad sub-umbral y a los potenciales de acción. Un exceso en la sincronización de las neuronas conectadas mediante sinapsis eléctricas puede producir actividad patológica reflejada en ataques epilépticos, así como derivar en otro tipo de enfermedades neuronales.

Se ha estudiado en detalle la sincronización de los potenciales de membrana en redes neuronales conectadas eléctricamente y la creación de patrones espacio-temporales que se transmiten a lo largo de la red, pero aún no se ha estudiado qué flujos sigue la corriente en estas redes. Este trabajo se centra en el estudio de cómo afectan los flujos de corriente de neuronas acopladas eléctricamente en la sincronización de la red. Para ello se ha desarrollado una herramienta capaz de representar la dirección de la corriente, ya que en la actualidad no existe ninguna capaz de visualizar la corriente de manera sencilla.

La herramienta se ha utilizado para analizar la actividad de redes donde existe un clúster de neuronas con un mayor estímulo, simulando una fuente de la corriente, y otro clúster de neuronas, sin estímulo externo, simulando un sumidero de la corriente. La herramienta permite hacer el seguimiento de las corrientes para entender la propagación de actividad en este tipo de configuraciones. De esta forma se ha podido caracterizar los flujos de corriente que preceden a la creación de patrones espacio-temporales que se producen en la red neuronal. El análisis de corrientes permite mostrar la coordinación de las neuronas a través de las corrientes sinápticas en la creación de los patrones espacio-temporales que se transmiten por la red.

Agradecimientos

Quiero agradecer este trabajo a mis compañeros de Máster y a mis profesores y en especial a mi director del TFM, Pablo Varona, por haberme apoyado en todo momento y haberme ayudado a realizar este trabajo.

También quiero agradecer a mi familia, amigos y a mis compañeros de trabajo por haberme levantado el ánimo y haberme apoyado en los momentos malos.

Y en especial a ti, Sonia, por acompañarme en los momentos buenos y en los malos. Sin ti esto no hubiera sido posible.

1 Introducción

1.1 Motivación

La conexión de neuronas mediante sinapsis eléctricas o *gap junctions* permite una mayor velocidad de transmisión sináptica y la sincronización de grupos de células para coordinar su actividad. Este tipo de sinapsis permite la transmisión continua de información, no solamente cuando se produce un potencial de acción como ocurre en las sinapsis químicas. Por tanto, un acoplamiento eléctrico con una conductancia lo suficientemente alta puede producir sincronización tanto en las oscilaciones sub-umbriles como en los potenciales de acción e implementar distintas funciones de coordinación (Connors & Long, 2004; Mercer, 2012; Niculescu & Lohmann, 2013). Numerosos estudios sobre la evolución del potencial de membrana en redes neuronales conectadas a través de sinapsis eléctricas, han demostrado cómo se pueden producir patrones espacio-temporales a lo largo de la red (Latorre, Aguirre, Rabinovich, & Varona, 2013; Pablo Varona, Aguirre, Torres, Abarbanel, & Rabinovich, 2002); pero aún no se ha realizado un estudio sobre la propagación de las corrientes de las sinapsis eléctricas en redes de neuronas conectadas con *gap junctions*. El objetivo de este trabajo es estudiar el papel de estas corrientes en la red neuronal y cómo afectan a esos patrones espacio-temporales. Para ello se ha creado una herramienta que permite visualizar la dirección de la corriente para cada una de las neuronas.

La alteración de la sincronización neuronal producida por sinapsis eléctricas puede producir distintas patologías. Se ha demostrado que el exceso de sincronización produce ataques epilépticos, así como otro tipo de enfermedades neuronales (Belousov & Fontes, 2013; Dere & Zlomuzica, 2012; Mylvaganam, Ramani, Krawczyk, & Carlen, 2014). Se trata de un tema de estudio apasionante y muy amplio, la caracterización de la propagación de las corrientes puede dar lugar a un mayor entendimiento sobre las sinapsis eléctricas. Este trabajo también pretende abrir posibles líneas de investigación sobre enfermedades neuronales, como la epilepsia, en donde las sinapsis eléctricas tienen un rol importante.

1.2 Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

1. Estudio sobre el estado del arte de las sinapsis eléctricas y de los modelos neuronales que se han diseñado para analizarlas.
2. Estudio sobre las herramientas actuales que permiten representar los flujos de corrientes en redes neuronales.
3. Estudio sobre cómo se transmite la corriente en una red mínima de dos neuronas conectadas eléctricamente.
4. Estudio sobre cómo se transmite la corriente en una red neuronal.
5. Comparativa entre el flujo de las corrientes y la evolución del potencial de membrana de las neuronas de la red cuando se modifican las condiciones de excitabilidad.
6. Plantear líneas futuras de trabajo para continuar con el estudio.

1.3 Organización de la memoria

Para abordar los objetivos, la memoria se ha organizado en los siguientes capítulos:

1. Introducción.
2. Estado del arte.
3. Metodología.
4. Resultados
5. Conclusiones y trabajo futuro.

2 Estado del arte

Una de las principales características del Sistema Nervioso es su capacidad para transmitir información entre células. En los circuitos neuronales esta comunicación se produce a nivel de una especialización celular denominada sinapsis, que facilita la transmisión de información entre neuronas (Pereda, 2014). Las sinapsis permiten el paso del impulso nervioso de una neurona (presináptica) a otra (postsináptica), pero también puede darse, por ejemplo, entre una neurona y una célula muscular, epitelial o glándula (Pereda et al., 2013).

Desde el punto de vista funcional, existen dos mecanismos de transmisión sináptica: sinapsis eléctrica y química (

Fig 2-1).

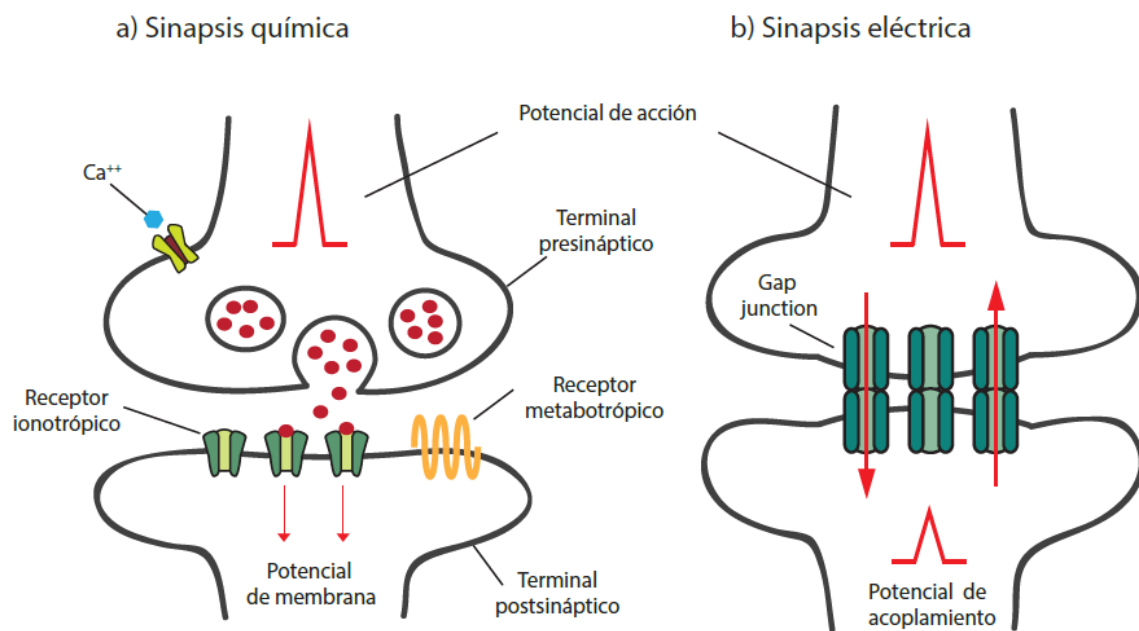


Fig 2-1 Tipos de transmisión sináptica: a) química b) eléctrica

En la sinapsis química no existe continuidad entre membranas, la transmisión de información se produce cuando la neurona presináptica libera una sustancia química (neurotransmisor), que se une a receptores localizados en la membrana postsináptica (Sheng, Sabatini, & Südhof, 2012). La unión neurotransmisor-receptor desencadena cambios en la permeabilidad de la membrana que producirán un potencial postsináptico.

Desde el punto de vista evolutivo, la comunicación química entre células precedió a la eléctrica (Bennett, 2000), y la mayor parte de los estudios han sido dedicados a ellas, pero muchas de las neuronas del Sistema Nervioso Central en mamíferos se comunican mediante sinapsis eléctricas (Connors & Long, 2004). Las sinapsis eléctricas más estudiadas se producen entre las neuronas de proyección excitatorias del núcleo olivar y las interneuronas inhibitorias del neocórtex, hipocampo y tálamo.

2.1 Gap junctions y sincronización

En una sinapsis eléctrica, las membranas de las células pre y postsinápticas están unidas por canales proteicos denominados *gap junctions* o uniones comunicantes. Estas estructuras, que actúan como nexo de unión entre células vecinas, dejan en su centro un canal de comunicación que permite el paso directo de la corriente eléctrica y de moléculas de bajo peso molecular (Bennett & Zukin, 2004). La conexión de células mediante *gap junctions*, permite una mayor velocidad de transmisión sináptica, así como la sincronización de grupos de células para coordinar su actividad (Goodenough & Paul, 2009). Es importante destacar que el intercambio de corrientes es continuo y no ocurre solamente cuando las neuronas generan potenciales de acción.

Estos canales proteicos presentan baja resistencia, por lo que el paso de corriente, sea de carga positiva o negativa, fluye de una neurona a otra. Aquí, al contrario que en sinapsis químicas, el potencial puede propagarse en ambos sentidos, haciendo que la sinapsis eléctrica sea bidireccional (Connors & Long, 2004; Dere & Zlomuzica, 2012).

2.1.1 Conexinas

Las *gap junctions* son clústeres de canales compuestos por proteínas llamadas conexinas, que atraviesan las membranas yuxtapuestas de células acopladas dejando un espacio extracelular de tan sólo 2-3nm. Cada canal está compuesto por dos hemicanales, llamados conexones, uno aportado por cada célula vecina. Cada conexón se compone a su vez de 6 conexinas (Dere & Zlomuzica, 2012). Las *gap junctions* son muy difíciles de observar, por lo que no se puede asegurar que siempre impliquen un acoplamiento eléctrico (Connors & Long, 2004).

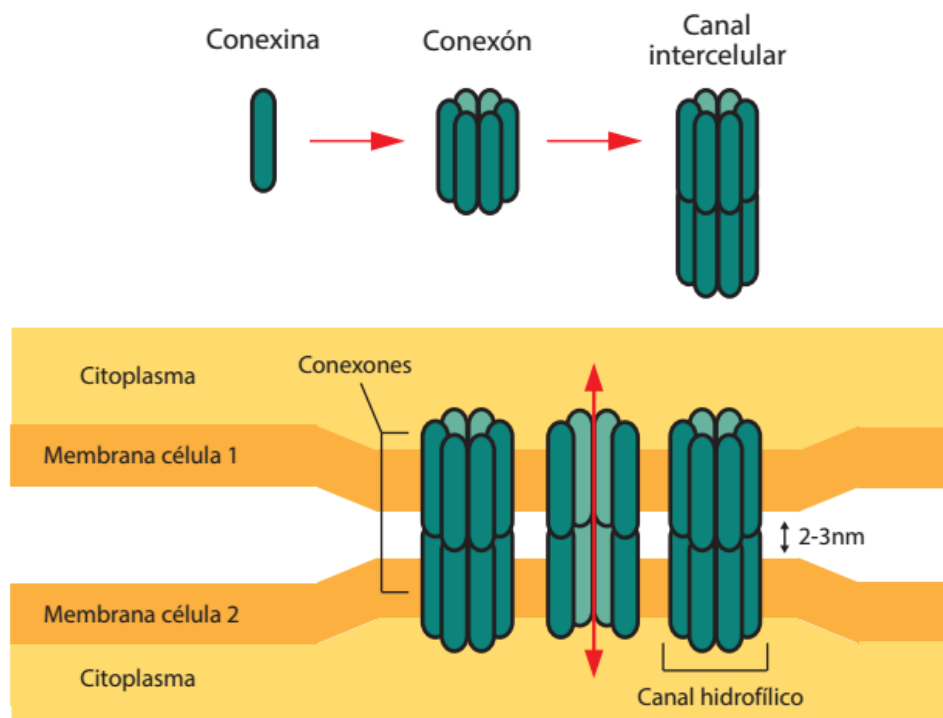


Fig 2-2 Gap junction (canales para la comunicación intercelular formados por proteína de membrana).

Las conexinas son una familia de proteínas con unas 20 isoformas en humanos y ratones (Willecke et al., 2002). La nomenclatura más común, las denomina por sus pesos moleculares (ej., Cx36 tiene una masa de ~36 kDa). Algunas conexinas pueden funcionar fuera de las *gap junctions* (Goodenough & Paul, 2003), y recientemente se han encontrado dos familias de proteínas (panexinas e inexasinas) que forman parte de las subunidades de las *gap junctions* en cordados e invertebrados respectivamente (Zoidl, Kremer, Zoidl, Bunse, & Dermietzel, 2008). Aunque las panexinas y conexinas tienen función y una estructura similar, no se sabe si comparten un ancestro común, pero esta convergencia evolutiva indica la importancia funcional de la comunicación intercelular a través de *gap junctions* (Abascal & Zardoya, 2013).

Existen pocas conexinas que se expresen en neuronas de mamíferos. La Cx36 se podría considerar la principal conexina sináptica, ya que se expresa en la mayor parte del sistema nervioso central y preferiblemente en neuronas (Rash et al., 2000).

Cuando el gen para la Cx36 es inactivado en ratones mutantes, el acoplamiento eléctrico que normalmente ocurre entre ciertas neuronas de la retina (Michael R. Deans, Volgyi, Goodenough, Bloomfield, & Paul, 2002) y el neocórtex (Blatow et al., 2003; M R Deans & Paul, 2001), hipocampo (Hormuzdi et al., 2001), núcleo reticular talámico (Landisman et al., 2002) y la oliva inferior (Long, Deans, Paul, & Connors, 2002) desaparece o se reduce mucho. Aunque posiblemente la CX36 no sea la única conexina implicada en el acoplamiento de estas neuronas, estos resultados indican a que al menos es un elemento necesario. En el caso de la oliva inferior la inactivación de las conexinas resulta en una ausencia de sincronización entre neuronas vecinas (Long et al., 2002).

Las conexinas juegan un papel importante en procesos fundamentales para el organismo, como pueden ser el desarrollo del cerebro, la diferenciación o la migración celular (Bruzzone & Dermietzel, 2006). Numerosas enfermedades, como por ejemplo la sordera y algunos trastornos neurológicos y de la piel, se asocian con un mal funcionamiento de estas proteínas (Wei, Xu, & Lo, 2004).

2.1.2 Regulación y plasticidad de gap junctions

Actualmente se sabe que las sinapsis químicas y eléctricas coexisten en la mayoría de estructuras cerebrales. Una de las propiedades más importantes de las sinapsis químicas es su plasticidad. Las *gap junctions* también muestran actividad dependiente de plasticidad como cambios en la conductancia (X. D. Yang, Korn, & Faber, 1990), y aunque las expectativas de investigación futura son prometedoras, se sabe muy poco acerca de los mecanismos de regulación de sinapsis eléctricas en el cerebro (Pereda et al., 2013).

Existe una compleja interacción entre sinapsis químicas y eléctricas, necesaria para el funcionamiento y desarrollo normal del cerebro. Se ha observado que la comunicación mediante *gap junctions* entre neuronas va disminuyendo a medida que avanzan las etapas de desarrollo (Kandler & Katz, 1995), formándose redes transitorias de *gap junctions* que desaparecen en estados embrionarios avanzados. Un ejemplo lo encontramos en el desarrollo de la espina dorsal de mamíferos, donde las motoneuronas se comunican mediante estas redes transitorias de *gap junctions* modulando la innervación de las fibras musculares (Chang, Gonzalez, Pinter, & Balice-Gordon, 1999).

La formación y posterior eliminación de *gap junctions* entre neuronas está correlacionada con la aparición de la neurotransmisión química en el desarrollo del sistema nervioso de vertebrados e invertebrados (Todd, Kristan, & French, 2010). Es más, muchos estudios indican que las proteínas *gap junctions* son necesarias para la formación de sinapsis químicas (Mentis, Díaz, Moran, & Navarrete, 2002) y que los receptores para neurotransmisores químicos regulan la aparición y desaparición de las *gap junctions* durante el desarrollo (Belousov & Fontes, 2013). Por ejemplo, estudios in vitro de neuronas hipotalámicas, muestran que la activación de receptores específicos para neurotransmisores regulan la expresión de CX36 en etapas tempranas del desarrollo, cuando las conexiones químicas no se han formado aún (Park et al., 2011).

En el Sistema Nervioso de adultos, la transmisión química y eléctrica interacciona a través de neuromoduladores como la dopamina, (Pereda et al., 2013) que son liberados de los terminales pre sinápticos y actúan sobre las conexinas e inexas, regulando el acoplamiento eléctrico entre células tanto de vertebrados como de invertebrados.

2.1.3 Gap junctions y sincronización

La función más común de las sinapsis eléctricas es la sincronización neuronal. Se produce cuando un grupo de neuronas produce ritmos oscilatorios en su potencial de membrana, realizando potenciales de acción y oscilaciones sub-umbrales de manera sincronizada. Esta sincronización determina la excitabilidad de una red neuronal. La idea de que las *gap junctions* permiten la sincronización neuronal fue probada por Watanabe en 1958 (Watanabe, 1958). Numerosos experimentos han demostrado que las *gap junctions* inducen a la sincronización en dos células interconectadas, ver por ejemplo (Galarreta & Hestrin, 2001; Perez Velazquez & Carlen, 2000) y (Long et al., 2002). La sincronización se puede dar en distintos niveles en las oscilaciones sub-umbrales y en el potencial de membrana de un grupo de neuronas, dando lugar a la producción de potenciales de acción de manera coordinada. De esta forma, un potencial de acción en una neurona puede producir potenciales de acción en sus neuronas vecinas (Galarreta & Hestrin, 2001). Varios experimentos han demostrado que la comunicación eléctrica entre células es un mecanismo fundamental para la sincronización en los disparos en redes de distintos sistemas (Chen & DeHaan, 1993; Q. Yang & Michelson, 2001).

Se ha observado que las *gap junctions* median la sincronización de las oscilaciones rítmicas de la actividad neuronal en varias regiones del cerebro, como el neocórtex, la amígdala cerebral, el hipocampo y el cerebelo, y juegan un papel importante en la formación de la memoria (Dere & Zlomuzica, 2012).

2.1.4 Gap junctions y las enfermedades neuronales

La interrupción de las interacciones entre sinapsis químicas y eléctricas puede provocar que se desarrollen enfermedades neurológicas. En el sistema nervioso central, las sinapsis eléctricas entre neuronas mediante *gap junctions* se desarrollan durante las primeras fases posteriores al parto. Los niveles de las *gap junctions* y de conexinas permanecen bajos en la fase adulta, confinados solamente a algunos tipos de neuronas específicos. Pero al producirse

enfermedades como la isquemia, traumas cerebrales o epilepsia, el nivel de Cx36 y del acoplamiento eléctrico se incrementa (Belousov & Fontes, 2013). La CX36 se ha relacionado con la epilepsia mioclónica, que aparece en la adolescencia temprana (Mas, 2004). Esta proteína es característica en interneuronas del cerebro adulto de mamíferos, que son las que contribuyen a la generación de oscilaciones en la frecuencia gamma, asociadas con los procesos cognitivos (Buzsáki & Wang, 2012). Así, las sincronizaciones oscilatorias de alta frecuencia son cruciales para definir el estado de consciencia, el aprendizaje y la memoria asociativa. Si se desactiva la CX36 (Hormuzdi et al., 2001) se altera la actividad oscilatoria, lo que contribuye a la aparición de esquizofrenia, autismo o Parkinson. Por otro lado, la disfunción de la transmisión de glutamato y dopamina provocan una desregulación del acoplamiento eléctrico, pudiendo contribuir a estos procesos fisiopatológicos (Nakazawa et al., 2012; Penzes, Buonanno, Passafaro, Sala, & Sweet, 2013). Mediante este tipo de estudios de investigación, se pueden identificar nuevos tratamientos para estas patologías.

Una deficiente comunicación intercelular entre células glía o neuronas mediante *gap junctions* puede contribuir o generar diversas enfermedades neuronales, comportamiento epiléptico, inducir daño cerebral o activar el comienzo de enfermedades neurodegenerativas (Dere & Zlomuzica, 2012). Un exceso de comunicación mediante *gap junctions* puede producir una sincronización masiva en las neuronas dando lugar a ataques epilépticos (Mylvaganam et al., 2014).

2.2 Uso de modelos neuronales para el estudio del procesamiento de información con sinapsis eléctricas

Los modelos neuronales tienen una labor fundamental en el estudio de los comportamientos neuronales biológicos. Son modelos matemáticos que describen cómo se genera y se propaga el potencial de acción en las neuronas. Simulan las componentes biológicas de las neuronas y sus comportamientos. El uso de modelos neuronales nos puede ayudar para simular comportamientos de la red en zonas del cerebro de difícil acceso. Pueden ser una herramienta muy potente para interpretar el comportamiento de las neuronas sin tener las restricciones propias de los experimentos biológicos (Torben-Nielsen, Segev, & Yarom, 2012; Pablo Varona et al., 2002).

Es importante definir el nivel de detalle del modelo neuronal adecuado para cada estudio (Mikhail I. Rabinovich, Varona, Selverston, & Abarbanel, 2006). Dependiendo del uso que se le quiera dar al modelo se puede elegir el nivel de realismo y las características del mismo.

El estudio de las dinámicas de las redes neuronales es altamente relevante, y las simulaciones mediante estos modelos son una herramienta muy útil para analizar estas dinámicas. Uno de los aspectos de estas dinámicas es la generación de la actividad oscilatoria (Torben-Nielsen et al., 2012). Estas oscilaciones favorecen a la comunicación a lo largo de todo el cerebro. Los modelos neuronales proveen mecanismos para explicar dichos fenómenos y explorar las consecuencias funcionales. Las oscilaciones eléctricas en el cerebro y su propagación han sido estudiadas usando estos modelos. Se han modelado distintos sistemas neuronales que tienen sinapsis eléctricas conocidas por estas oscilaciones, como la oliva inferior (de Gruijl, Bazzigaluppi, de Jeu, & de Zeeuw, 2012; Jacobson, Rokni, & Yarom, 2008; Katori, Lang, Onizuka, Kawato, & Aihara, 2010; Manor, Rinzel, Segev, & Yarom, 1997; Torben-Nielsen et al., 2012; Pablo Varona et al., 2002; Velarde, Nekorkin, Makarov, Makarenko, & Llinás, 2004). Estos estudios han sido capaces de reproducir aspectos importantes de la actividad de

la oliva inferior mediante modelos de conductancia de tipo Hodgkin-Huxley. Estos modelos son capaces de reproducir las características de las oscilaciones sub-umbrales y los potenciales de acción observados en la oliva inferior. Los resultados demuestran que tanto las oscilaciones sub-umbrales como la sincronización producida por las *gap junctions* son actores clave en la creación de los patrones espacio-temporales producidos en la oliva inferior.

2.3 Herramientas de visualización de redes neuronales.

Hay muchas maneras de representar la actividad de una red neuronal por lo que se ha realizado un estudio de todas las opciones que hay en la actualidad para ver cuál es la que mejor encaja con el trabajo que se pretende realizar respecto a la caracterización de las corrientes en sinapsis eléctricas

En primer lugar se ha probado la herramienta NeurAnim, un proyecto con licencia GNU (<http://sourceforge.net/projects/neuranim>) que muestra en tres dimensiones los potenciales de membrana de las neuronas. Es una herramienta de gran utilidad ya que permite visualizar la actividad de redes complejas en tres dimensiones, pero está limitada para el uso que se quiere en este trabajo, ya que no es capaz de mostrar la dirección de las corrientes en la red.

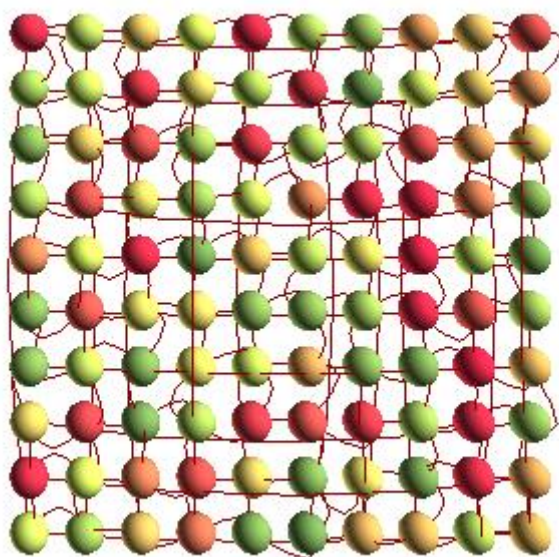


Fig 2-3 Ejemplo de prueba del uso de NeurAnim

Éste es un ejemplo en forma de malla eléctrica 10x10 representada con NeurAnim, en donde cada bola representa una neurona y las líneas rojas son las conexiones entre ellas. Cada neurona está conectada a sus cuatro vecinas más cercanas, incluidas las neuronas de los bordes que están conectadas con el otro extremo. Las neuronas tienen colores diferentes dependiendo de su potencial de membrana. El color verde muestra que están en estado de hiperpolarización, mientras que el color rojo indica un potencial de acción. En este esquema no podemos ver hacia donde se mueve la corriente, solo se ve la evolución del potencial de membrana en conjunto de la red.

También existen simuladores que se permiten simular y visualizar un modelo neuronal, incluyendo redes complejas. Los más utilizados son Neuron (<http://retina.anatomy.upenn.edu/~rob/neuronc.html>), Génesis (<http://genesis-sim.org/>) y Brian (<http://briansimulator.org/>). Éstos simuladores son muy potentes pero al igual que

NeurAnim, no permiten visualizar fácilmente hacia dónde se mueven las corrientes de sinapsis eléctricas.

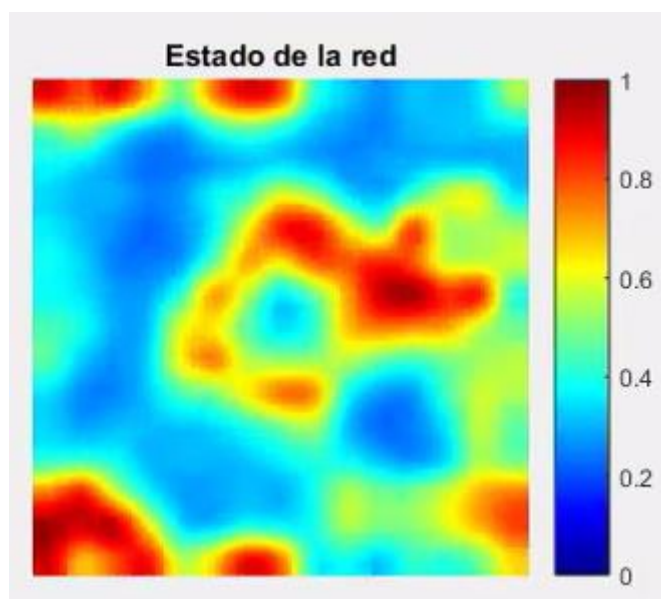


Fig 2-4 Representación del potencial de membrana de una red neuronal mediante un programa en Matlab

Para visualizar la evolución del potencial de membrana también se puede utilizar un programa de propósito general como Matlab para generar un video a partir de las imágenes del estado de la red. Cada neurona se muestra con un determinado color dependiendo de su potencial de acción, eligiendo, por ejemplo, los colores fríos para el estado de hiperpolarización y los colores calientes para los potenciales de acción, Fig 2-4. Esta manera de representación tampoco nos permite observar la dirección de la corriente.

Después del estudio realizado, se ha llegado a la conclusión de que actualmente no existen herramientas capaces de mostrar de manera sencilla hacia dónde fluye la corriente en una red neuronal, por lo que se ha decidido construirla como parte de este trabajo. Esta herramienta permitirá comparar la propagación de las corrientes con la propagación del potencial en redes de neuronas acopladas eléctricamente. La herramienta se explica en detalle en la sección 3.2.

3 Metodología

3.1 Modelos neuronales

Se va a realizar el estudio de la propagación de corrientes sinápticas en redes de neuronas acopladas eléctricamente con dos modelos neuronales diferentes. El modelo de Hindmarsh-Rose (HR) (Hindmarsh & Rose, 1984) y el de Wang (Wang, 1993). El modelo de Hindmarsh-Rose es capaz de simular actividad en ráfagas mientras que el modelo de Wang es capaz de simular actividad neuronal que presenta oscilaciones sub-umbrales y potenciales de acción. Ambos comportamientos son muy interesantes para el estudio de la propagación de actividad neuronal con sinapsis eléctricas (M I Rabinovich, Torres, Varona, Huerta, & Weidman, 1999; Pablo Varona et al., 2002).

3.1.1 Modelo Hindmarsh-Rose

El modelo HR es capaz de representar la actividad en ráfagas de las neuronas con un bajo coste computacional (Hindmarsh & Rose, 1984; M I Rabinovich et al., 1999). El rol de las ráfagas como una unidad de información en el sistema nervioso ha recibido bastante atención. Hay estudios experimentales que demuestran que las ráfagas son esenciales para procesar la información en diferentes sistemas neuronales, como el hipocampo o el córtex visual. Estudios en el hipocampo de la rata muestran cómo se producen ráfagas al despertarse y durante fases del sueño (Suzuki & Smith, 1985). Otros estudios relacionan el comportamiento en ráfagas con enfermedades neuronales como la epilepsia (Traub et al., 2001). Se ha observado que a veces, el origen de oscilaciones muy rápidas (> 70 Hz) preceden el inicio de ataque epilépticos focales. Las conexiones eléctricas entre neuronas unidas mediante *gap junctions*, puede producir un exceso de sincronización, que también puede originar ataques epilépticos.

Se hace fundamental estudiar el movimiento de las corrientes en redes neuronales capaces de simular un comportamiento en ráfagas para la comprensión de ciertos sistemas neuronales y de las enfermedades que afectan a dichos sistemas, como la epilepsia en el hipocampo.

Otro de los motivos para elegir el modelo HR es su sencillez. Existen otros modelos que también han reproducido el comportamiento en ráfagas, como el modelo de Plant & Kim (Plant & Kim, 1976), una modificación del modelo de HH (Hodgkin & Huxley, 1952) que usa siete ecuaciones para simular el comportamiento en ráfagas. HR se basa en esos modelos biofísicos pero los simplifica a tres ecuaciones sencillas con no linealidades de tipo polinómico en vez de las no linealidades sigmoidales de los modelos de conductancia tipo HH.

Una red de neuronas acopladas eléctricamente y construida con el modelo de HR se puede describir con las siguientes ecuaciones:

.

$$\frac{dx_i}{dt} = y_i + ax_i^2 - x_i^3 - z_i + e_i - g \sum_j (x_i - x_j), \quad (1)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = b - cx_i^2 - y_i, \quad (2)$$

$$\frac{1}{\mu} \frac{dz_i}{dt} = -z_i + s(x_i + d), \quad (3)$$

En donde la variable x representa el potencial de membrana. La variable y es la encargada de generar los rápidos potenciales de acción que se generan dentro de las ráfagas. La variable z es la encargada de la generación de las ondas lentas, donde las ráfagas aparecen.

La corriente recibida por la sinapsis eléctrica se va a modelar como la conductancia eléctrica, g , multiplicada por la diferencia de potencial de las neuronas que están conectadas mediante *gap junctions*. El índice j de la ecuación (1) recorre las neuronas que tienen conectividad eléctrica con la neurona que tiene el índice i . Las constantes del modelo para generar actividad en ráfagas tienen los siguientes valores: $a = 3$, $b = 1$, $c = 5$, $d = 1.6$, $\mu = 0.0021$ y $s = 4$. En este modelo las unidades de tiempo y de corriente no tienen dimensión. La constante e_i representa una corriente constante encargada de generar el comportamiento en ráfagas regular o caótico. Con $e_i = 3.0$ generamos el comportamiento regular, Fig 3-1, mientras que con $e_i = 3.281$ generamos el comportamiento caótico, Fig 3-2. Como se puede observar, en el comportamiento regular se presentan unas ráfagas uniformes de la misma duración y con potenciales de acción muy concentrados, mientras que en el comportamiento caótico las ráfagas tienen duraciones variables y la concentración de disparos dentro de la ráfaga varía dependiendo de la longitud: si la ráfaga está más alargada, la concentración de disparos es menor al progresar su duración.

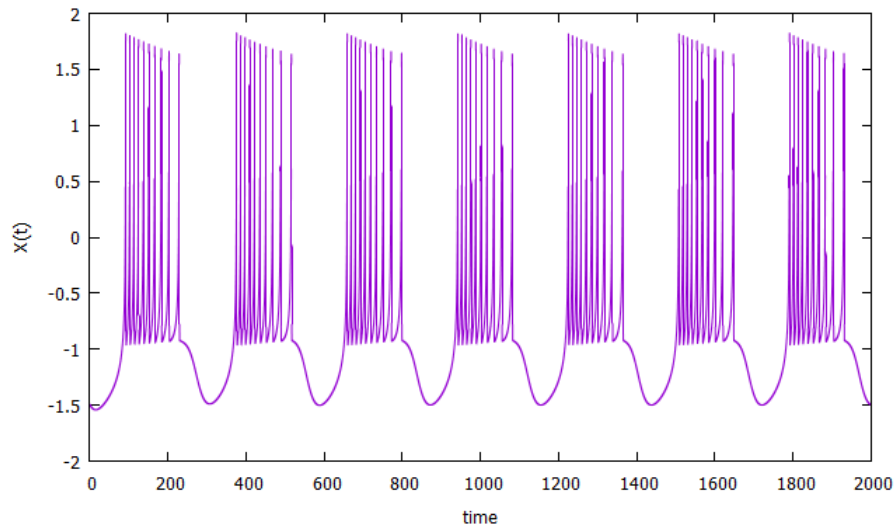


Fig 3-1 Potencial de membrana de 1 neurona HR con comportamiento regular

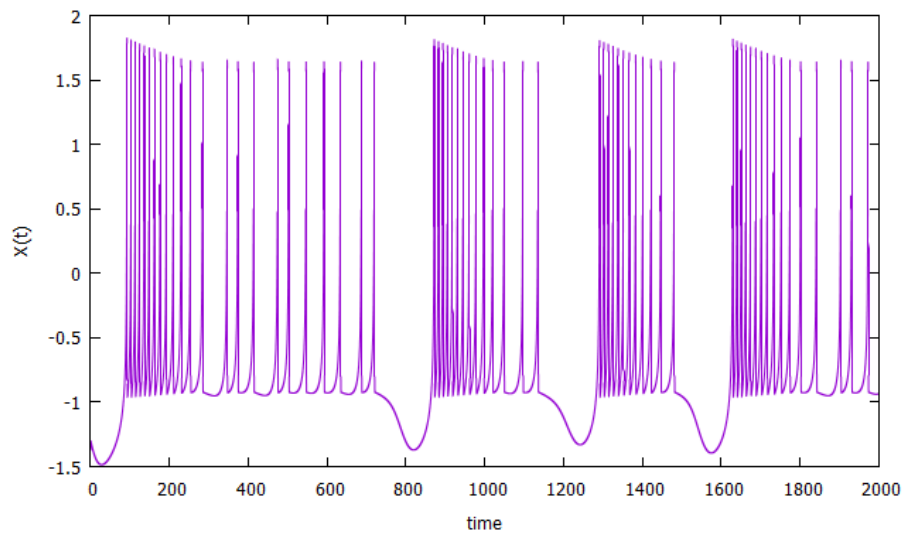


Fig 3-2 Potencial de membrana de 1 neurona HR con comportamiento caótico

En la Fig 3-3 se muestra la relación de las variables dinámicas x , y , z para una neurona HR con comportamiento regular. Como se ha comentado previamente, la variable y participa junto con la variable x en la dinámica que produce los potenciales de acción dentro de una ráfaga. Vemos cómo baja hasta el valor -10 cuando la neurona está en estado de hiperpolarización y varía desde -6 hasta 2 puntos al realizar un disparo. La variable z es la responsable de las ondas lentas de las ráfagas, la que indica cada cuanto se va a producir una depolarización lenta, cuando se produce una ráfaga la variable z comienza a subir y cuando acaba la ráfaga termina. En la Fig 3-4 se muestra también la relación de x , y , z para el comportamiento caótico con depolarizaciones de duración irregular. .

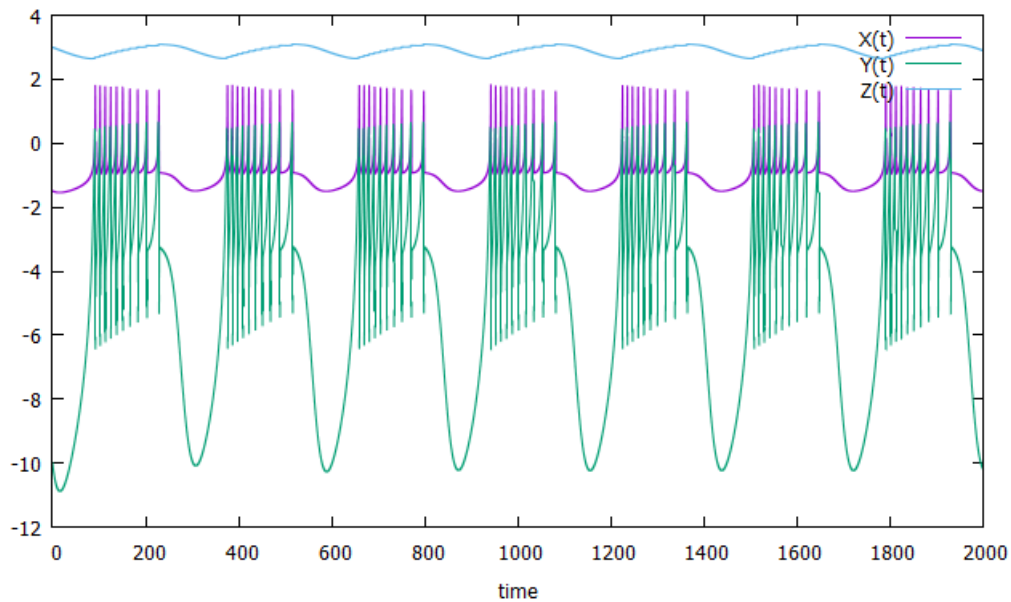


Fig 3-3 Valores de x , y , z de 1 neurona HR con comportamiento regular

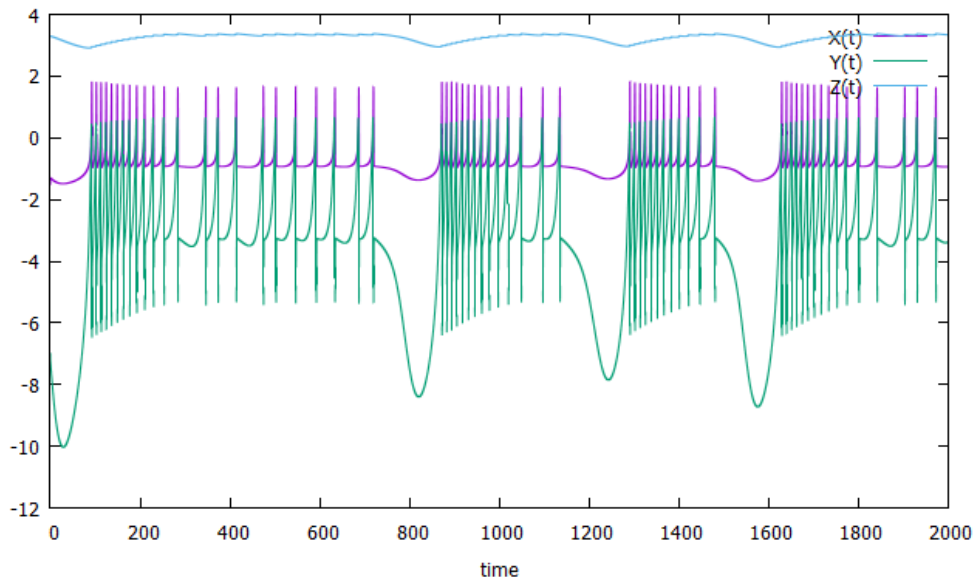


Fig 3-4 Valores de x , y , z de 1 neurona HR con comportamiento caótico

3.1.2 Modelo de conductancia de Wang

El otro modelo elegido para el estudio de la propagación de corrientes en redes de neuronas acopladas eléctricamente es el modelo presentado por Wang (Wang, 1993). Es un modelo de conductancia de tipo Hodgkin-Huxley (HH) (Hodgkin & Huxley, 1952) y también es capaz de generar las características oscilaciones sub-umbrales, como se observa en la Fig 3-5.

Las neuronas de la oliva inferior están conectadas eléctricamente y producen una actividad con oscilaciones sub-umbrales y potenciales de acción (Benardo & Foster, 1986; Llinás, Baker, & Sotelo, 1974; Llinás & Yarom, 1981) como la que genera el modelo de Wang representado en la Fig 3-5. El papel funcional de la oliva inferior está todavía bajo discusión. Una de las teorías con más fuerza es la que define su papel como regulador y generador de diferentes ritmos periódicos que van a parar al cerebelo (Hutcheon & Yarom, 2000; Leznik & Llinás, 2005). Hay estudios que han sido capaces de reproducir esos patrones espacio-temporales mediante una red de neuronas de 50x50 conectadas eléctricamente a primeros vecinos y con un modelo neuronal HH parecido al reproducido en este trabajo (Latorre et al., 2013). En este estudio, los autores se centraban en la creación de esos patrones mostrando la evolución de los potenciales de membrana en el tiempo. Nos ha parecido interesante ampliar ese trabajo con el análisis de las corrientes sinápticas, de la relación que tiene la sincronización de los potenciales de acción con la corriente que recibe una neurona y de la dirección del flujo de estas corrientes.

En el modelo de Wang se definen cuatro corrientes iónicas dependientes del voltaje (I_{Na} , I_{Nap} , I_{Kd} e I_{Ks}), una corriente de pérdidas (I_l), una corriente inyectada simulando el estímulo recibido por la neurona (I_{app}) y un estímulo recibido de las sinapsis eléctricas. En este modelo la evolución del potencial de membrana en una red de neuronas acopladas eléctricamente se describe como:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_l - I_{NaP} - I_{KS} - I_{Na} - I_K + I_{app} - I_{elec} \quad (4)$$

Donde $C_m = 1 \mu F/cm^2$; $I_l = g_l (V - V_l)$ con $g_l = 0.1 ms/cm^2$ y $V_l = -60mV$. I_{app} es una constante de corriente inyectada (en $\mu A/cm^2$).

La corriente recibida por la sinapsis eléctrica se va a modelar como la conductancia eléctrica multiplicada por la diferencia de potencial de las neuronas que están conectadas mediante *gap junctions*. Siendo $I_{elec} = g \sum_j (V - V_j)$, donde j recorre los vecinos de la neurona, y g es el valor de la conductancia eléctrica. Los valores de g irán variando para analizar qué relación tiene la conectividad de la neurona con sus vecinas con las corrientes producidas entre ellas.

Las cuatro corrientes dependientes del voltaje están descritas por el formalismo HH (Hodgkin & Huxley, 1952). Por consiguiente, cada variable de conductancia de los canales se representa con la siguiente ecuación:

$$\frac{d\chi}{dt} = \phi_\chi (\alpha_\chi(V)(1 - \chi) - \beta_\chi(V)\chi) = \phi_\chi (\chi_\infty(V) - \chi) / \tau_\chi(V) \quad (5)$$

Para la generación del potencial de acción se ha empleado el clásico I_{Na} y I_K de HH pero con umbrales más altos. La corriente de sodio se modela con $I_{Na} = m_\infty^3 h (V - V_{Na})$, donde $m_\infty = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m)$, $\alpha_m = -0.1(V + 30 - \sigma) / (\exp(-0.1(V + 30 - \sigma)) - 1)$, $\beta_m = 4 \exp(-(V + 55 - \sigma)/18)$, $\alpha_h = 0.07 \exp(-(V + 44 - \sigma)/20)$, $\beta_h = 1 / (\exp(-0.1(V + 14 + \sigma)) + 1)$. $I_K = g_K n^4 (V - V_K)$, donde $\alpha_n = -0.01(V + 34 - \sigma) / (\exp(-0.1(V + 34 - \sigma)) - 1)$, $\beta_n = 0.125 \exp(-(V + 44 - \sigma)/80)$. El parámetro σ lo definió Wang para ajustar el umbral del potencial de acción. En este trabajo siempre tendrá el valor de 1.

La corriente I_{NaP} tomada del estudio (French, Sah, Buckett, & Gage, 1990) descrita para las células piramidales del hipocampo se modela como: $I_{NaP} = g_{NaP} m_\infty(V) (V - V_{Na})$, con $m_\infty = 1 / (1 + \exp(-(V + 51)/5))$. Tanto para I_{Na} como para I_{NaP} la activación rápida de la variable es sustituida por su función de estado estacionario. Para las variables h y n $\phi = 28.57$.

Se ha elegido la corriente I_{KS} descrita en (Spain, Schwindt, & Crill, 1991). Adoptando la ecuación de Huguenard y Prince (Huguenard & Prince, 1991) I_{KS} toma el siguiente valor, $I_{KS} = g_{KS} m (\rho h_1 + (1 - \rho) h_2) (V - V_K)$, donde $\rho = 0.6$. Las dos componentes de inactivación h_1 y h_2 tiene la misma función del estado estacionario, $h_\infty = 1 / (1 + \exp((V + 65)/6.6))$, pero distintas constantes de tiempo: $\tau_{h1} = 200 + 220 / (1 + \exp(-(V + 71.6)/6.85))$, y $\tau_{h2} = 200 + 3200 / (1 + \exp(-(V + 63.6)/4))$. El estado estacionario de activación $m_\infty = 1 / (1 + \exp(-(V + 34)/6.5))$. El tiempo de activación τ_m se ha fijado a 50 en este trabajo, en el paper de Wang (Wang, 1993) varia el valor entre 6 y 50 para generar distintos tipos de ondas, aquí se ha fijado en 50 para conseguir las oscilaciones sub-umbrales vistas en la Fig 3-5, que corresponden con la Fig 3A del paper de Wang (Wang, 1993). Las constantes de tiempo para m , h_1 y h_2 con $\phi = 1$. El resto de parámetros usados son: $g_{Na} = 52$, $g_K = 20$, $g_{NaP} = 0.1$, $g_{KS} = 14$ (en $mS cm^{-2}$), $V_K = -90$, $V_L = -60$ (en mV). Se ha ido variando la corriente inyectada I_{app} , finalmente se ha elegido el

$I_{app} = 1.2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ para poder obtener las oscilaciones sub-umbrales que se muestran en la Fig 3-5.

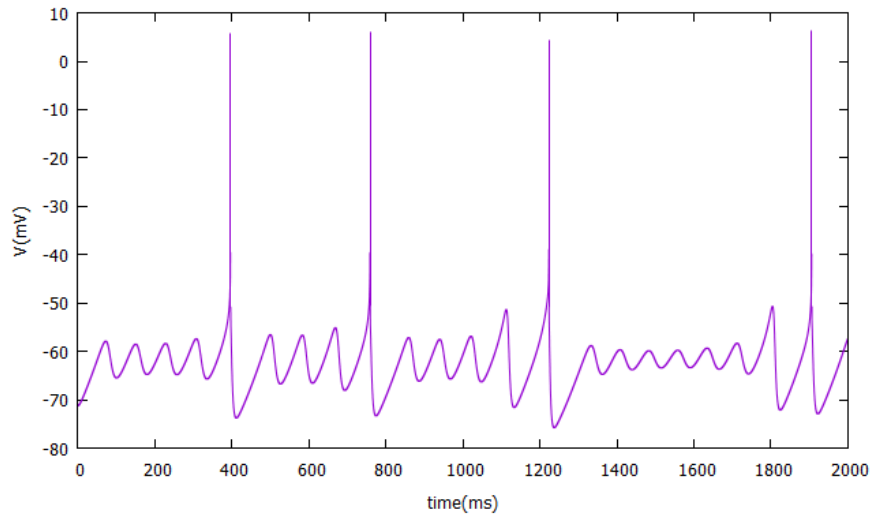


Fig 3-5 Potencial de membrana en una neurona sola con el modelo HH

En la Fig 3-6 se observa la variación en el tiempo de las variables de conductancia del modelo de Wang. En el estado hiperpolarizado de la neurona la activación del sodio (m) está cerrada y la inactivación del sodio está abierta (h). Cuando se recibe un estímulo externo, la neurona se empieza a despolarizar, comenzando la activación del sodio (m). En la Fig 3-6 se observa como cuando crece el potencial de membrana, crece también el valor de la m . Cuando la neurona se va despolarizando, la activación del potasio comienza (n) dejando pasar iones de potasio al exterior. La inactivación del sodio (h) se cierra drásticamente cortando el flujo de iones de sodio al interior. Cuando se produce el potencial de acción la activación del sodio (m) se cierra y se vuelve la inactivación del sodio (h). Instantes después se cierra el canal de potasio (n) volviendo a su estado normal.

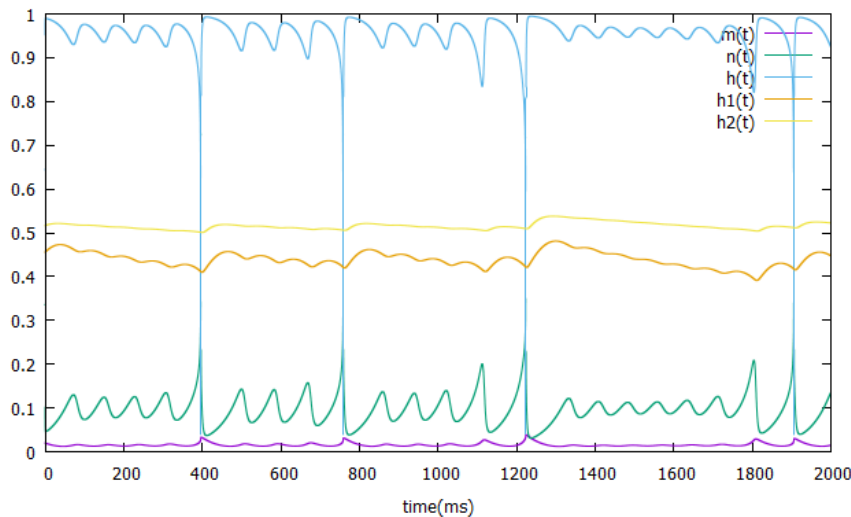


Fig 3-6 Evolución de las variables de apertura de los canales en el tiempo

3.2 Herramienta para la visualización de la corriente

Como se ha visto en el capítulo anterior, no se ha encontrado ninguna herramienta adecuada para el estudio del flujo de corrientes eléctricas en redes acopladas con *gap junctions*. Se ha creado una herramienta en Java para visualizar la corriente en una red neuronal. El programa pintará bolas para representar a las neuronas y flechas que unen las neuronas para representar el flujo de las corrientes sinápticas. Habrá un retardo entre cada paso de la simulación para poder apreciar los movimientos de las corrientes.

El programa recibe varios parámetros para realizar la simulación. El primer parámetro que recibe es el ancho la dimensión de la red neuronal. El programa está diseñado para simular mallas neuronales en donde cada neurona está conectada a cuatro vecinos. Por lo que si el primer parámetro es un 10, se representará una red neuronal 10x10. El segundo parámetro que recibe es un fichero con los potenciales de membrana de todas las neuronas. El tercer parámetro representa cada cuántos pasos se quiere pintar las flechas que representan la corriente. Si cada línea del fichero anterior representa 0.1 milisegundos y en este parámetro se pone el valor 100, quiere decir que cada flecha representará el movimiento de las corrientes durante 10 milisegundos. El programa calculará para cada neurona la suma de la corriente que se ha traspasado durante esos 100 pasos de cada una de las neuronas vecinas. En la sección 4.2.1 se explicará con más detalle la manera de visualizar las corrientes en la herramienta.

El video generado por esta herramienta permite integrarse con la simulación de la evolución del potencial de membrana para visualizar de manera conjunta los flujos de la corriente con la evolución del potencial de membrana. De esta manera se hace un estudio muy completo de la evolución de la red neuronal.

3.3 Visualización de la evolución del potencial de membrana en una red neuronal.

En la sección 4.2.4 se han realizado unas simulaciones comparando los movimientos de corriente con la evolución del potencial de membrana en una red de neuronas acopladas eléctricamente. Para la visualización del potencial de membrana se ha creado un programa en Matlab. El programa de Matlab leerá dos ficheros: las coordenadas de cada neurona del primer fichero y del segundo los valores del potencial de membrana de cada neurona en el tiempo. Con esta información se generarán una serie de imágenes con el comando `imshow`, en donde se pintará un punto para cada neurona, posicionándola según sus coordenadas. El color de la neurona variará dependiendo del potencial de membrana: colores fríos para potenciales bajos y colores cálidos para potenciales altos. Con todas esas imágenes se generará un video con el comando `videoWriter` indicándole las imágenes por segundo.

4 Resultados

4.1 Análisis de corrientes entre dos neuronas

Antes de realizar el estudio de la corriente en una red neuronal compleja, se va a realizar un análisis en una red mínima con dos neuronas conectadas eléctricamente mediante *gap junctions*, Fig 4-1. Es importante entender cómo fluye la corriente en una sinapsis eléctrica en este modelo básico antes de pasar a un estudio más complejo en una red con un número elevado de células, en donde cada neurona estará conectada a varias neuronas vecinas. Se quiere hacer hincapié en que sólo hay una sinapsis que une las dos neuronas, pero la corriente fluye en ambos sentidos, pudiendo excitar o inhibir dependiendo del signo de la corriente. Este signo está determinado por el de la diferencia de potencial entre las dos neuronas. El estudio se va a realizar para los dos modelos descritos previamente, el modelo Hindmarsh-Rose y el modelo de Wang.



Fig 4-1 Dos neuronas conectadas mediante gap junctions

Para poder estudiar estos modelos se han definido tres escenarios, variando el grado de conectividad entre las neuronas para cada uno de ellos. Con un grado de conectividad bajo se puede observar grandes variaciones en la corriente transmitida entre las dos neuronas. Después se pasa a un grado medio, donde la corriente sináptica disminuye, y para finalizar analizamos un último escenario con grado de conectividad alto, donde las neuronas apenas se transmiten información puesto que sus potenciales están muy sincronizados como se ilustrará en las siguientes secciones.

4.1.1 Análisis de las corrientes con Hindmarsh-Rose

En el modelo HR se diferenciarán dos tipos de comportamiento de las neuronas: regular, Fig 3-1 y caótico, Fig 3-2. El comportamiento caótico tiene ráfagas más irregulares y más prolongadas en el tiempo, con menos concentración de disparos al final de la ráfaga. En el comportamiento regular las ráfagas tienen más o menos la misma duración, esto afecta directamente al traspaso de corriente entre las neuronas, ya que el traspaso de corriente será más uniforme que en el comportamiento caótico. Para poder realizar un análisis completo se van a mostrar siempre dos gráficas, la de la izquierda representando la corriente que recibe la neurona 1 y la de la derecha mostrando los potenciales de membrana de las dos neuronas. Es interesante fijarse en que la corriente recibida por la neurona 1 puede ser positiva o negativa. Cuando la corriente recibida es positiva, la neurona 2 está excitando a la neurona 1, y cuando es negativa la inhibe. Como en las sinapsis eléctricas la corriente fluye en los dos sentidos, la misma sinapsis puede ser

excitatoria para una neurona e inhibitoria para la otra, pudiendo cambiar el carácter de excitación o de inhibición con el tiempo.

4.1.1.1 *Análisis de la corriente con una conectividad baja.*

En esta primera simulación la conectividad es muy baja, por lo que el intercambio de corriente entre las dos neuronas varía mucho y está limitado por el valor de la conductancia de acoplamiento. En el comportamiento regular (Fig 4-2) se puede observar como los potenciales de acción están en anti fase. Se ha forzado que el estado inicial de las dos neuronas sea diferente. La neurona 1 empieza en hiperpolarización, mientras que la neurona 2 empieza en una ráfaga. Al haber tan poca conectividad no se consiguen sincronizar ambas neuronas y siempre están en anti fase. Vemos cómo la corriente se transmite de forma poco constante entre ambas neuronas. Cada vez que se produce un potencial de acción hay un pico en la corriente transmitida de 0.03 puntos, ya que al estar en anti fase, cuando una neurona está disparando la otra está hiperpolarizada obteniéndose un traspaso máximo de corriente para este modelo. La diferencia de potencial máxima es de 3.15, cuando una neurona se encuentre disparando (siendo $x(t) \approx 1.75$) y la otra neurona se encuentre hiperpolarizada (siendo $x(t)$ igual a -1.4). La conectividad es 0.01 por lo que la máxima corriente es 0.0315.

Al estar en anti fase siempre hay traspaso de corriente: o bien la neurona 1 está traspasando corriente a la neurona 2, excitando dicha neurona, o bien está recibiendo corriente, siendo excitada. Podemos ver que la corriente fluye en ambos sentidos. En el comportamiento caótico se empieza con los mismos valores iniciales pero al no tener unas ráfagas regulares y al ser más largas, las ondas no están en anti fase. No obstante también hay mucho intercambio de corriente, sólo que de manera más irregular. Al igual que en el comportamiento anterior, se producen traspasos de corriente del orden de 0.03, pero también intercambios menores de corriente cuando ambas neuronas están dentro de una ráfaga y una está disparando y la otra no. En ambos casos las neuronas tienen un comportamiento con alto grado de independencia debido a que el acoplamiento eléctrico es débil.

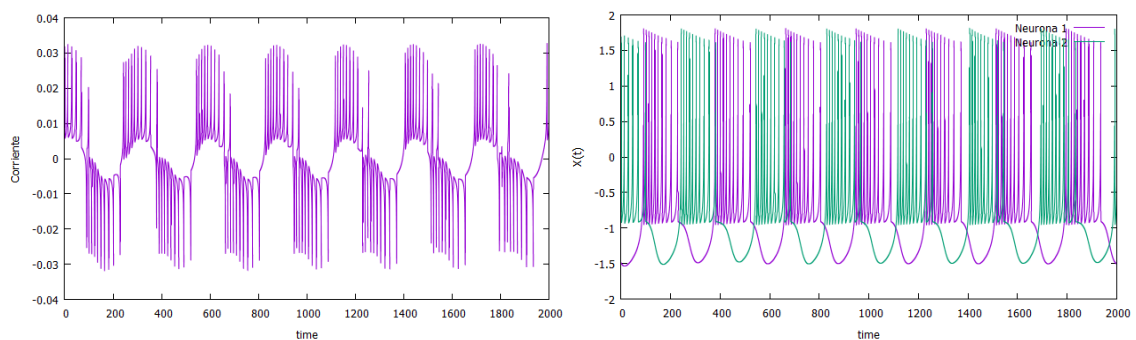


Fig 4-2 HR modelo 2 neuronas con $g=0.01$. Comportamiento regular.

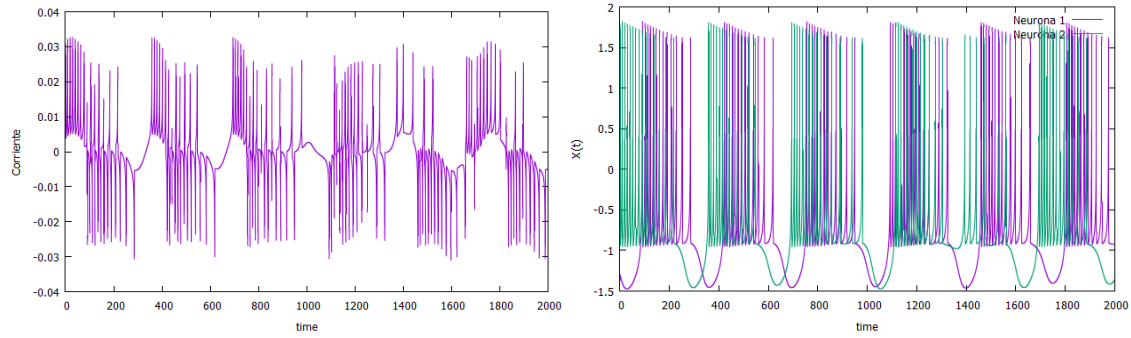


Fig 4-3 HR modelo 2 neuronas con $g=0.01$. Comportamiento caótico.

También es interesante estudiar el comportamiento de las otras dos variables del modelo. En la Fig 4-4 se muestra la evolución de las variables y y z en el tiempo para ambas neuronas en el comportamiento regular. Como se puede observar, ambas también están en anti fase. En la Fig 4-5 se representa el comportamiento caótico, donde, como ya se vio con el potencial de membrana, las ondas no están en anti fase. Esto es debido a que las ráfagas son irregulares y a que la corriente sináptica es pequeña por el bajo valor de la conductancia. En la gráfica de la $z(t)$ vemos cómo en el tiempo 1400 empieza a caer la variable z , dando así por terminada la ráfaga, pero vuelve a subir alargando la ráfaga casi al doble de su tamaño.

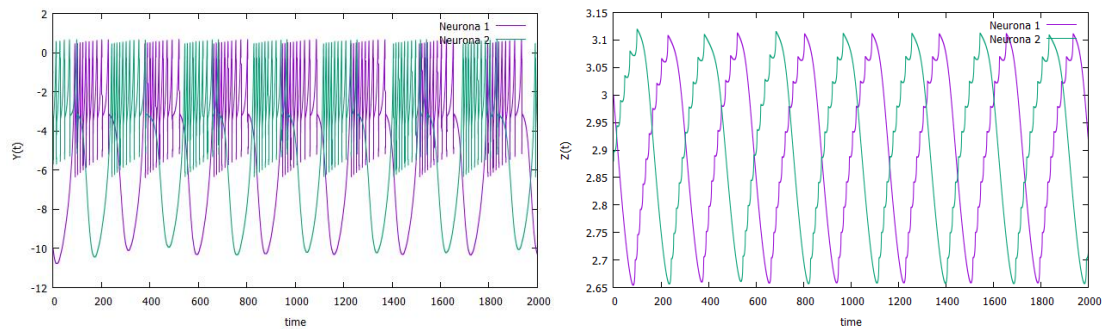


Fig 4-4 Comparativa de la Y e Z para las dos neuronas en el comportamiento regular con $g = 0.01$

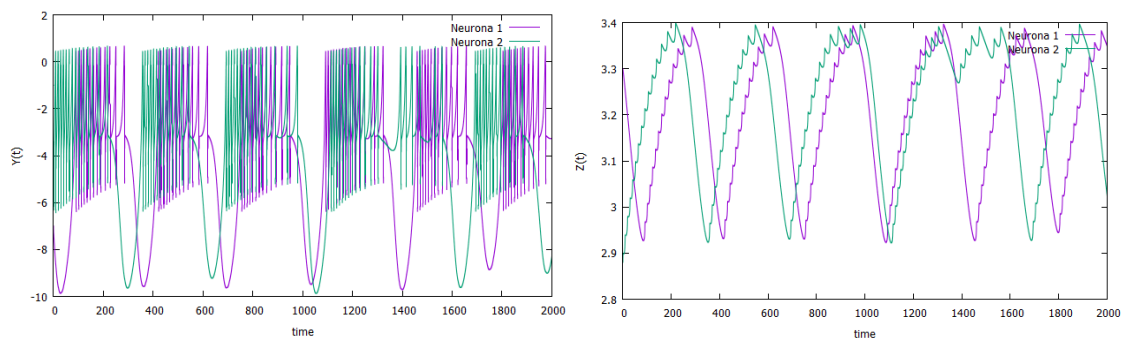


Fig 4-5 Comparativa de la Y e Z para las dos neuronas en el comportamiento caótico con $g = 0.01$

4.1.1.2 Análisis de la corriente con una conectividad media.

Al aumentar la conectividad mediante el incremento de la conductancia sináptica, aumenta la sincronización y disminuye el intercambio de corriente eléctrica. Como vemos en el comportamiento regular (Fig 4-6), el máximo de corriente recibida es de 0.6, y en

este caso nunca se da que una neurona esté disparando mientras la otra esté hiperpolarizada, si no que si una dispara la otra también está también dentro de una ráfaga. La diferencia del potencial máxima en esta simulación es de 1.5 que multiplicado por 0.4 del valor de la conductancia, nos da la corriente de 0.6, máxima para esta simulación. En el comportamiento caótico (Fig 4-7) se puede observar esa mayor sincronización entre las dos neuronas. Es importante destacar el carácter transitorio de los picos de las variaciones de la corriente sináptica, estos ocurren cuando las dos neuronas tienen los valores de voltaje con mayor diferencia. En las zonas de hiperpolarización, donde las neuronas tienen valores de voltaje parecidos debido al valor de la conductancia de acoplamiento, la corriente sináptica es muy baja.

En estas gráficas se puede analizar la evolución y el significado de estas corrientes. Por ejemplo, en el tiempo 1000 la gráfica del caso del comportamiento caótico es más positiva que negativa, lo que quiere decir que la neurona 1 recibe más corriente de la que aporta a la otra neurona, pero en la siguiente ráfaga, tiempo 1400, es al revés. También cabe destacar el comportamiento instantáneo del traspaso de corriente.

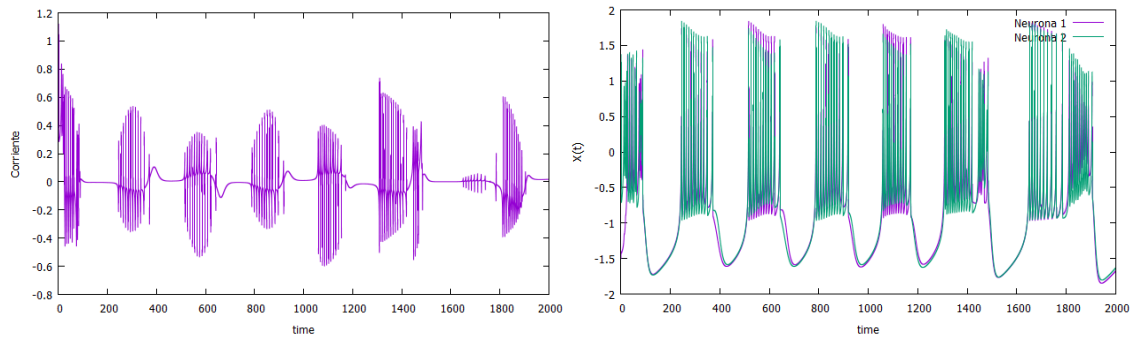


Fig 4-6 HR modelo 2 neuronas con $g=0.4$. Comportamiento regular.

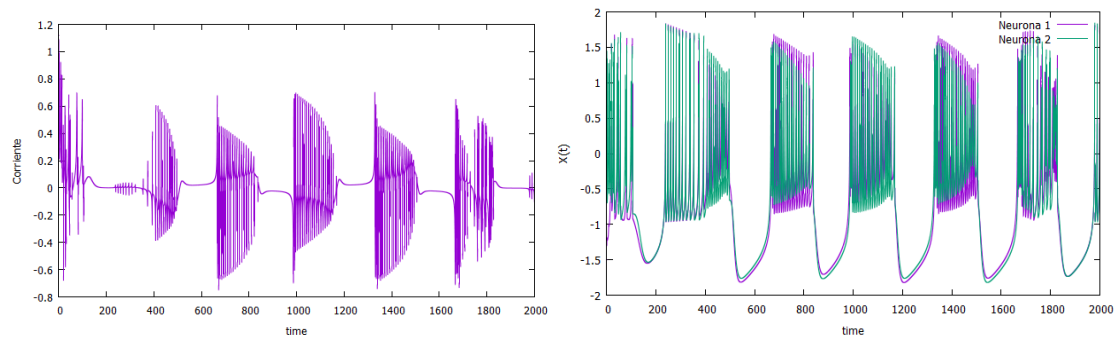


Fig 4-7 HR modelo 2 neuronas con $g=0.4$. Comportamiento caótico.

4.1.1.3 Análisis de las corrientes con una conectividad alta.

Con un grado de sincronización grande no se produce intercambio de corriente, puesto que la corriente sináptica inicial hace que los potenciales de las dos neuronas se igualen rápidamente. Se puede ver que en ambos tipos de comportamiento la sincronización es total después de un corto intervalo de tiempo. Al principio de la simulación se produce un ligero intercambio de corriente debido a que los estados iniciales de ambas neuronas son opuestos: una empieza en estado de hiperpolarización y la otra en mitad de una ráfaga.

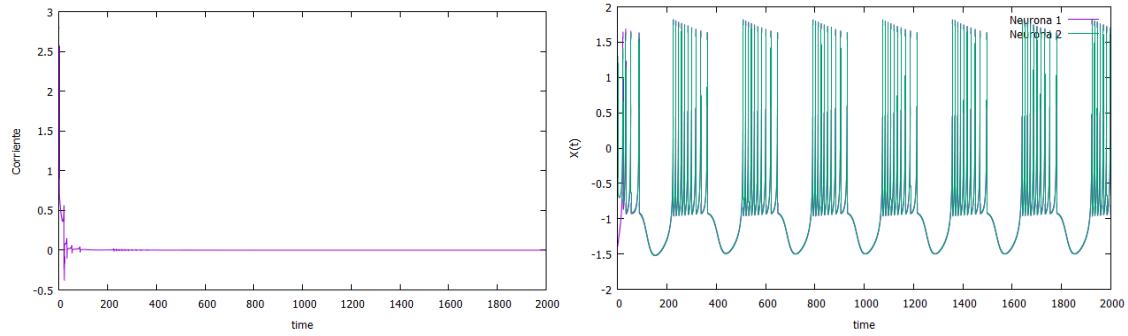


Fig 4-8 HR modelo 2 neuronas con $g=1.0$. Comportamiento regular.

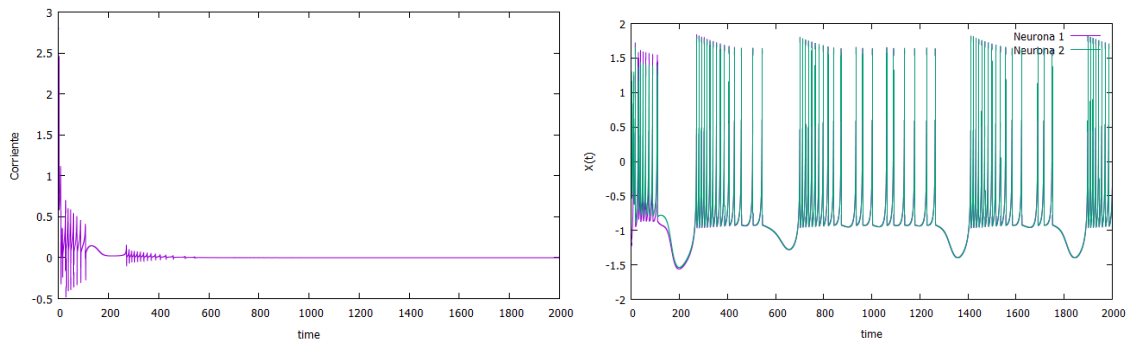


Fig 4-9 HR modelo 2 neuronas con $g=1.0$. Comportamiento caótico.

Por último en la Fig 4-10 se ha realizado representan los potenciales de las neuronas, uno frente al otro para cuantificar mejor su sincronización. Se puede observar como en conectividades bajas no hay sincronización de los potenciales. Con conectividad media se acerca bastante a una recta salvando el estado inicial. Y en la conectividad alta la sincronización es plena exceptuando el estado inicial.

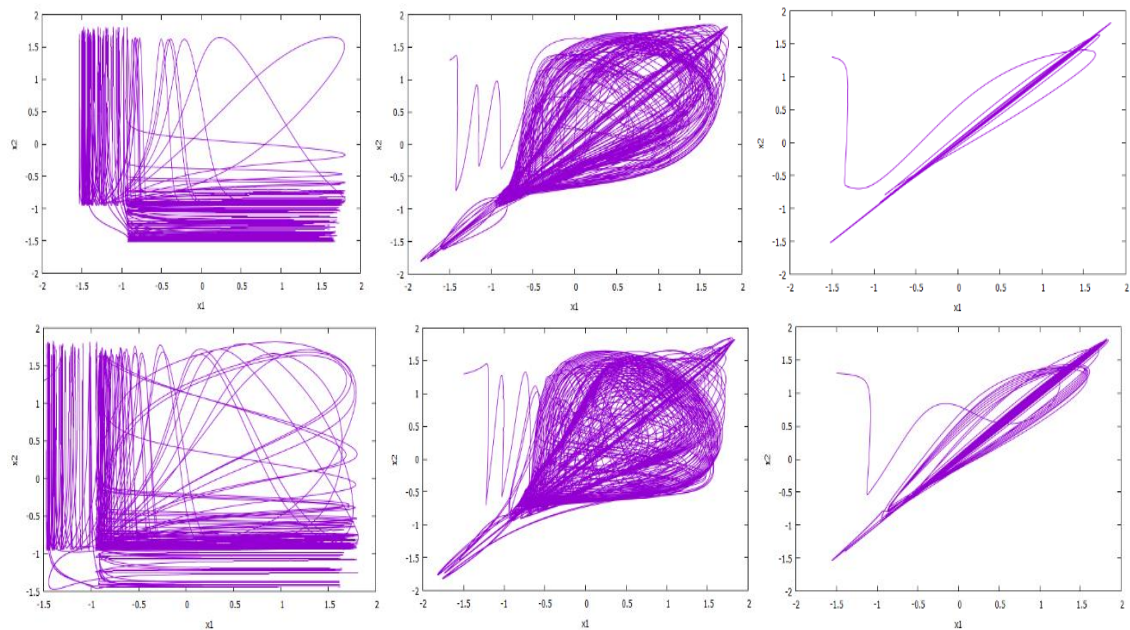


Fig 4-10 Comparativa del potencial de membrana de las dos neuronas. Las gráficas de arriba representan el comportamiento regular, las de abajo el caótico. Las gráficas de la izquierda, conectividad baja, las del medio, conectividad media y las de la derecha, alta

4.1.2 Análisis de corrientes en el modelo de conductancia de Wang

Ahora se pasará a analizar el modelo de conductancia de Wang con dos neuronas (Fig 3-5). Se recuerda que con los parámetros elegidos, este modelo produce oscilaciones sub-umbrales y potenciales de acción, pero no ráfagas. Para poder realizar un análisis completo se van a mostrar siempre dos gráficas, la de la izquierda contendrá la corriente que recibe la neurona 1, y la de la derecha contendrá los potenciales de membrana de las dos neuronas.

4.1.2.1 Análisis de las corrientes con una conectividad baja.

Como el modelo Hindmarsh-Rose es adimensional no se pueden comparar cuantitativamente ambos modelos en cuanto a intercambio de corriente, pero en cualquier caso con la modalidad de disparo en oscilaciones sub-umbrales y potenciales de acción del modelo de Wang se aprecia un menor intercambio de corriente. Con una g muy pequeña, la sincronización es casi nula y se produce un continuo intercambio de corriente en las oscilaciones sub-umbrales y un mayor intercambio de corriente cuando alguna de las dos corrientes realiza un potencial de acción. En el milisegundo 700 la neurona 1 realiza un potencial de acción y el intercambio de corriente tiene un pico negativo debido a que la neurona 1 recibe corriente por parte de la neurona 2, siendo ésta inhibida. En el milisegundo 1200 aparece el ejemplo contrario, en donde la que ha realizado un potencial de acción es la segunda neurona. Cabe destacar que en ningún momento cesa el intercambio de corriente, siempre se produce intercambio debido a los movimientos sub-umbrales.

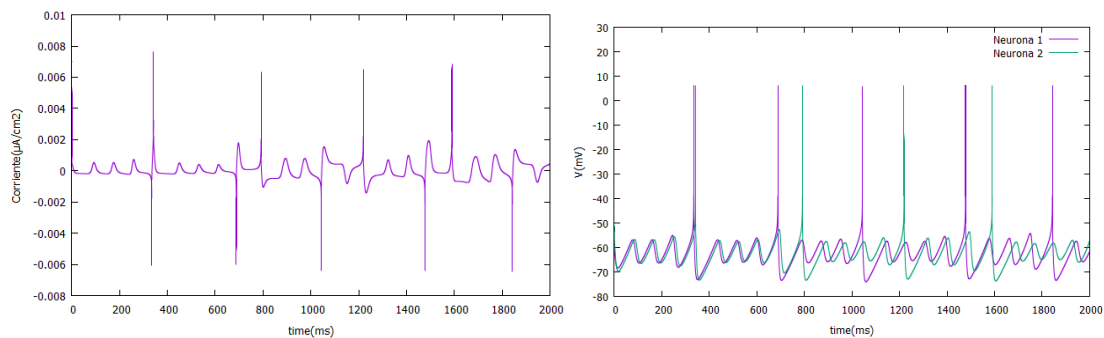


Fig 4-11 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.0001$

4.1.2.2 Análisis de las corrientes con una conectividad media

Al aumentar la sincronización disminuye el intercambio de corriente. En este ejemplo podemos ver que a medida que pasa el tiempo se van sincronizando las oscilaciones sub-umbrales hasta una sincronización total sin intercambio de corriente. Los potenciales de acción no están sincronizados con esta conductancia y provocan los picos de corriente sináptica que se observan en la figura.

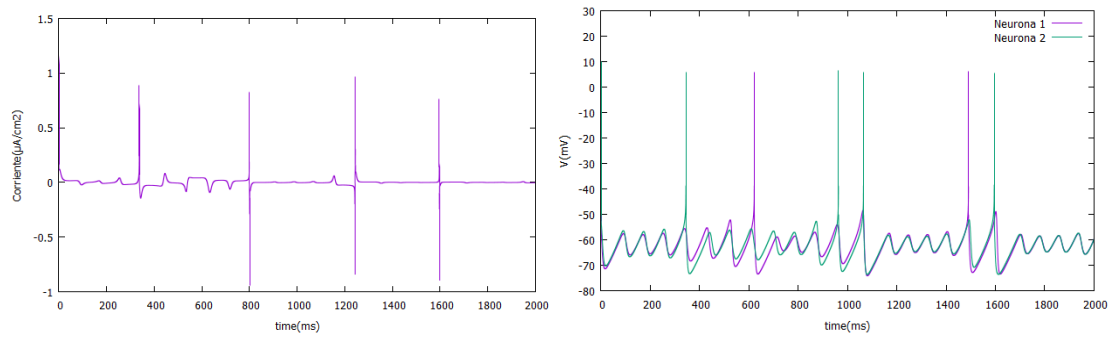


Fig 4-12 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.015$

4.1.2.3 Análisis de las corrientes con una conectividad alta

Como se puede ver en la Fig 4-13, la sincronización entre las dos neuronas con una conductancia de acoplamiento alto es prácticamente total. El acoplamiento alto hace que una corriente alta inicial iguale los potenciales y solamente de forma muy breve se desincronizan durante los potenciales de acción. El efecto de las corrientes sinápticas con una conductancia alta vuelve a sincronizarlos inmediatamente. Con una g mayor se consigue una sincronización completa, sin que haya ningún tipo de intercambio de corriente.

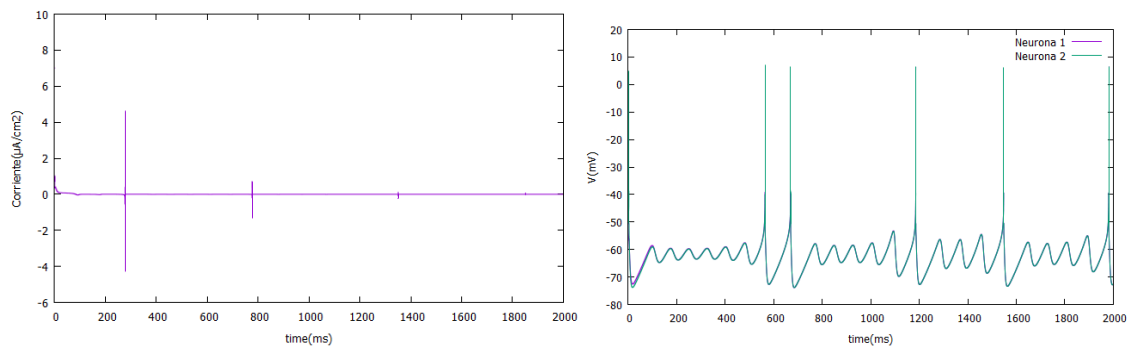


Fig 4-13 Wang modelo 2 neuronas con $g=0.1$

En la Fig 4-14 se aprecian las diferencias de los potenciales de membrana de las dos neuronas para las diferentes conectividades. En la conectividad alta se aprecia una sincronización bastante alta. La sincronización no es total ya que como se ha comentado en la Fig 4-13 los disparos no se producen en el mismo instante de tiempo. Con conectividades bajas no se aprecia sincronización de las fases.

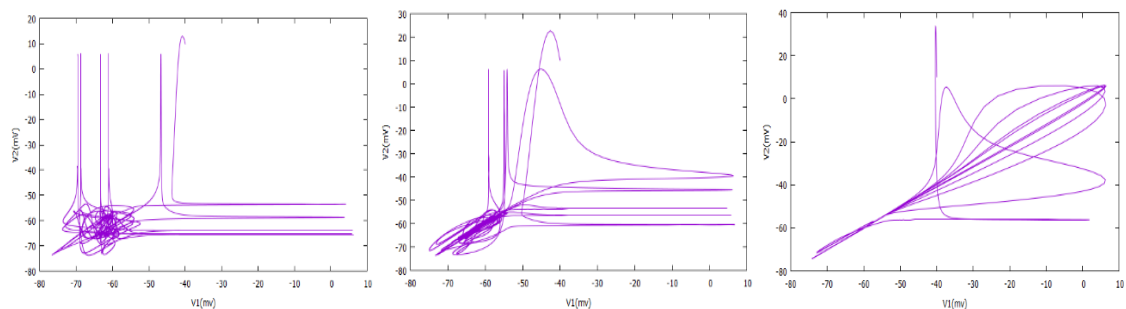


Fig 4-14 Comparativa del potencial de membrana de las dos neuronas. Las gráfica de la izquierda representa la conectividad baja, la del medio la conectividad media y la de la derecha, la conectividad alta.

4.2 Análisis de las corrientes en una red de neuronas acopladas a primeros vecinos

Se pasará ahora a realizar el análisis de la corriente en una red neuronal con conectividad eléctrica. Para ello se ha construido una red bidimensional de neuronas conectadas mediante *gap junctions* a las cuatro primeras vecinas de cada una (izquierda, derecha, arriba y abajo). Cada neurona sigue el modelo de Wang visto en la sección 3.1.2, capaz de simular oscilaciones sub-umbrales y la creación de potenciales de acción (ver Fig 3-5).

4.2.1 Herramienta para el estudio de los movimientos de las corrientes en una red neuronal.

A diferencia del capítulo anterior, ahora cada neurona está conectada a cuatro neuronas vecinas. No nos vale mostrar la corriente que recibe cada neurona de cada vecino con una gráfica, ya que tendríamos que representar cuatro series temporales por cada una de las neuronas y analizarlas conjuntamente. Es necesario otro tipo de herramienta para poder estudiar la dinámica los flujos de la corriente en una red neuronal.

La herramienta desarrollada muestra de manera muy sencilla las neuronas que hay en la red y permite representar mediante flechas hacia donde fluye la corriente para cada neurona de la red. La herramienta se va actualizando con el siguiente estado de la red. Se ha fijado como valor por defecto que cada paso represente 10 milisegundos de la simulación, pero se puede modificar si la simulación lo requiere. Se introduce un retardo temporal para que podamos observar las flechas, y luego mostrará los próximos 10 ms en las unidades de la simulación. Hay dos maneras de representar las flechas en la red neuronal:

- Mostramos para cada neurona cuál es la neurona vecina que más corriente positiva le ha dado en el último tramo. En caso de que todas las corrientes sean negativas, se mostrará la que menos le esté inhibiendo. La flecha se pintará entonces desde la neurona vecina (origen) hacia la que recibe la corriente (destino), por lo que cada neurona recibirá una sola flecha, y de ella podrán salir de 0 a 4 flechas a otras neuronas (sus vecinas), ver Fig 4-15. En el caso de que una neurona sea la que más aporta a todas sus vecinas, de ella saldrán las cuatro flechas. Ésta es la opción más utilizada en nuestras simulaciones, ya que sirve perfectamente para ver qué neurona es la que más corriente aporta a la red.
- Mostramos para cada neurona a quién le da más corriente de sus vecinas. De cada neurona solo saldrá una flecha y podrá recibir de 0 a 4 flechas, mirar Fig 4-16. Este método es útil para definir caminos por donde fluye la corriente.

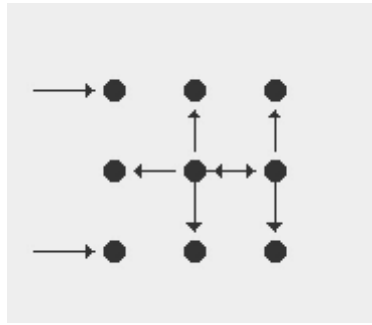


Fig 4-15 Herramienta de análisis de corrientes. Método en el que se muestra para cada neurona de que vecina recibe más corriente.

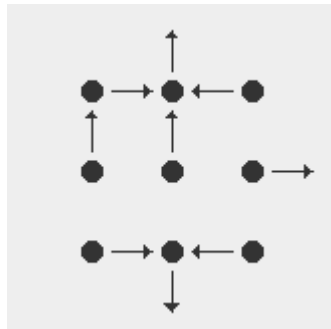


Fig 4-16 Herramienta de análisis de corrientes. Método en el que se muestra para cada neurona a que neurona vecina le da más corriente.

Todas las neuronas están conectadas a cuatro vecinas, incluidas la de los extremos. En la Fig 4-15 se puede observar cómo la neurona de arriba a la izquierda recibe una flecha de la izquierda, lo que significa que la que le está dando la mayor corriente es la neurona de arriba a la derecha (por las condiciones de contorno periódicas en esta red). En la Fig 4-16 se observa como la neurona de arriba y en el centro traspasa una mayor corriente a la neurona de abajo y en el centro.

4.2.2 Análisis de las corrientes en neuronas con distintos estímulos

Se va a realizar una serie de simulaciones variando el estímulo externo (I_{app} en la ecuación) que reciben las distintas neuronas de una red neuronal utilizando el modelo de Wang. Si tenemos una neurona conocida que aporta más corriente a la red, podemos estudiar cómo afecta esa corriente a las otras neuronas.

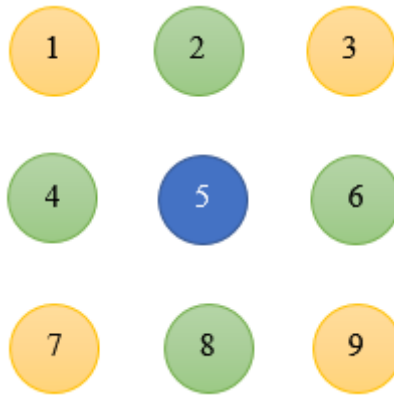


Fig 4-17 Red neurona 3x3 con una neurona con mayor estímulo

Primero se va a otorgar a una neurona un estímulo mayor que al resto, $I_{app}=2 \mu A/cm^2$, mientras que el resto tendrá $I_{app} = 1.2 \mu A/cm^2$ en una red bidimensional de 3x3 neuronas con el modelo de Wang, visto en la sección 3.1.2. La g en esta primera simulación será $g = 0.015$, simulando una conectividad media, vista en la sección 4.1.2.2. Cada neurona estará conectada a los cuatro vecinos más próximos. En la Fig 4-17 podemos observar cómo es la estructura de la red en esta simulación. La neurona de mayor estímulo se encuentra en el centro de la red, pintada con el color azul. Esta neurona está conectada a sus cuatro neuronas vecinas (arriba, abajo, derecha e izquierda), pintadas de color verde. Por último se encuentran las neuronas amarillas, que no están conectadas directamente a la neurona con un mayor estímulo, pero que como veremos, al ser una red tan pequeña se ven afectadas por los cambios producidos por ésta.

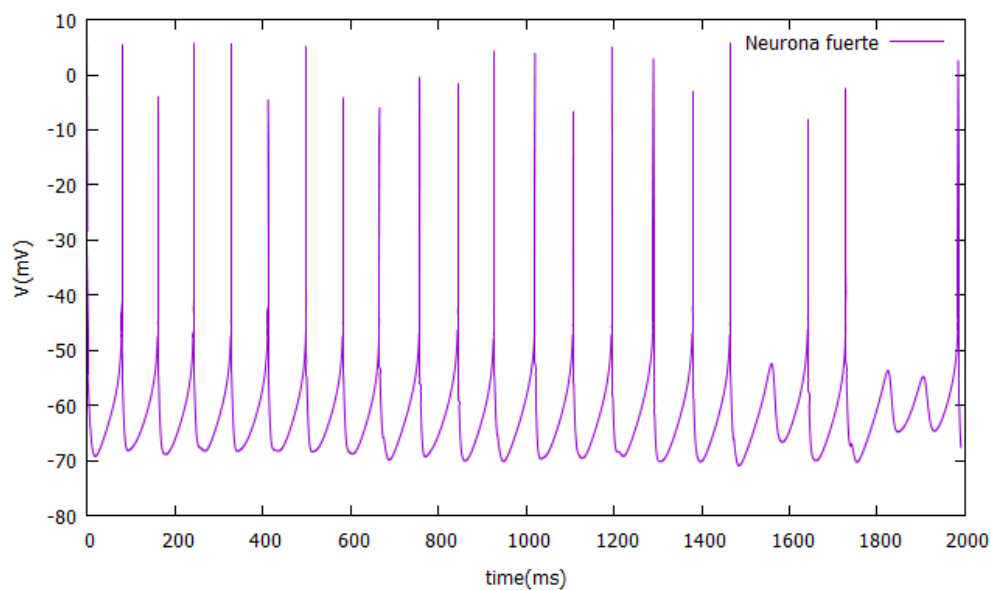


Fig 4-18 Neurona con $I_{app} = 2.0 \mu A/cm^2$ en una red 3x3 neuronas HH, $g=0.015$

El potencial de membrana de la neurona con el mayor estímulo (Fig 4-18) simula la figura 3A del paper de Wang (Wang, 1993). Genera más disparos que el comportamiento normal estudiado hasta ahora.

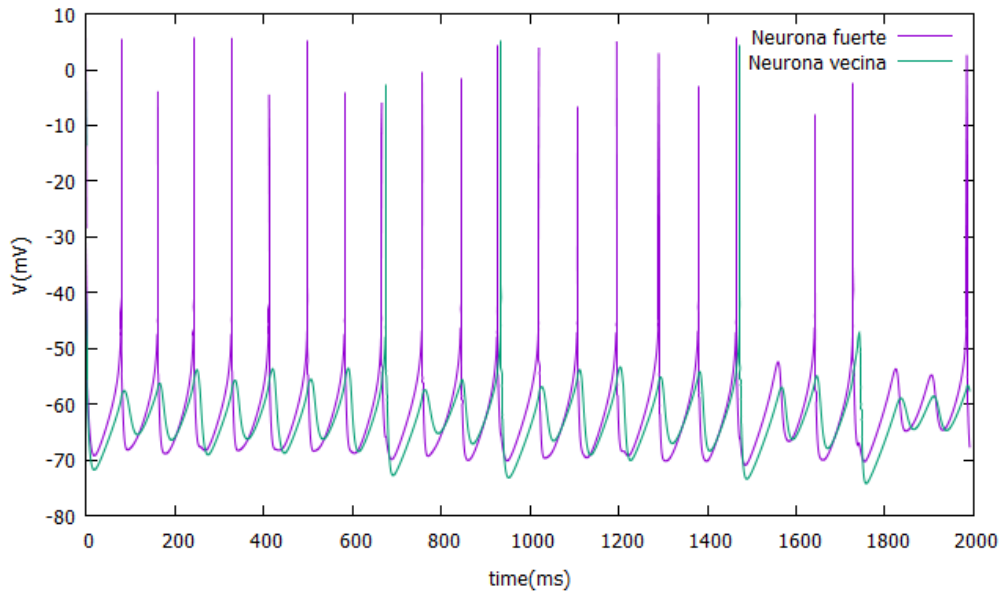


Fig 4-19 Potencial de membrana de la neurona que recibe la mayor estimulación y una de sus vecinas en una red 3x3 con neuronas HH. $g=0.015$

En la Fig 4-19 se muestra el potencial de membrana de la neurona que recibe la mayor estimulación y que denominaremos “fuerte” (neurona 5), y el potencial de membrana de una de sus vecinas (neurona 4). Vemos cómo las actividades sub-umbrales tienen un alto grado de sincronización y sin embargo solo algunos de los potenciales de acción están cuasi-sincronizados por el acoplamiento moderado (ver los milisegundos 700, 900 y 1500).

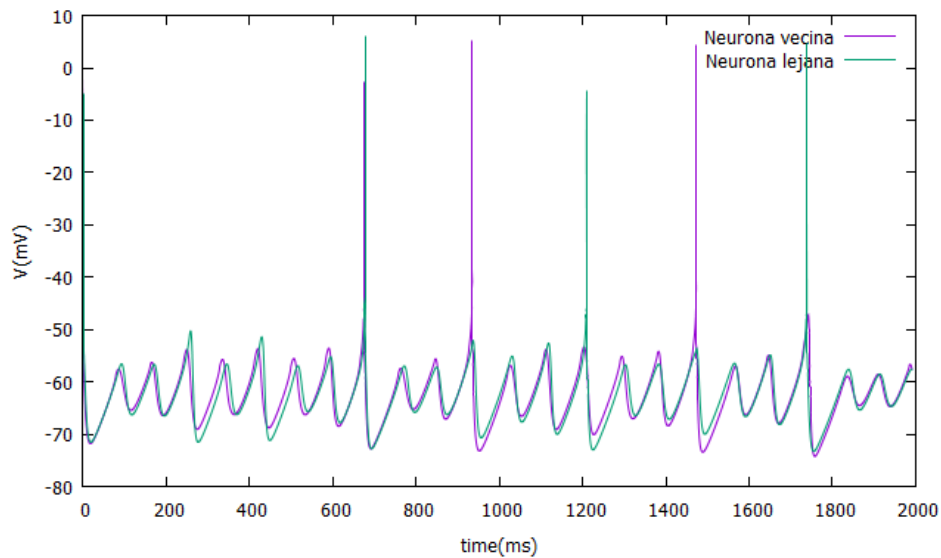


Fig 4-20 Potencial de membrana de la neurona vecina y una neurona lejana en una red 3x3 con neuronas HH

La corriente de la neurona fuerte también afecta al resto de neuronas que no son sus vecinas, las neuronas amarillas de la Fig 4-17. Estas neuronas están conectadas a las neuronas vecinas de la neurona fuerte. En la Fig 4-20 se muestra el potencial de membrana de una de las neuronas vecinas (neurona 4), de color azul, y una de las neuronas lejanas (neurona 1) de la neurona fuerte, de color amarillo. En el milisegundo 700, podemos observar cómo la neurona vecina produce un potencial de acción, y acto seguido la neurona lejana produce otro. Este potencial de acción viene precedido de un potencial generado por la neurona fuerte (ver en la Fig 4-19). Se acaba de comprobar que la neurona

fuerte también es capaz de afectar a las neuronas que no están conectadas directamente a ella, pudiendo influir a toda la red neuronal.

A continuación se va a proceder al análisis de los movimientos de las corrientes en la simulación que se acaba de comentar. Para ello se usará la herramienta explicada previamente en la sección 4.2.1. En esta simulación se ha recopilado la corriente que recibe cada neurona cada 10 milisegundos y se ha mostrado cuál de sus neuronas es la que más corriente positiva le traspasa.

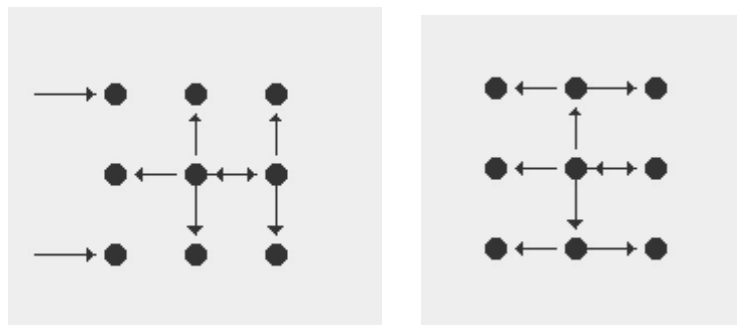


Fig 4-21 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. A la izquierda se muestra el milisegundo 70 y a la derecha el milisegundo 150.

En la Fig 4-21 se observan dos instantes de la simulación, a la izquierda se muestra el milisegundo 80 y a la derecha el milisegundo 170. En ambos instantes hay que destacar que el papel de la neurona central es el de traspasar corriente positiva a sus vecinas (excitarlas). Para sus cuatro vecinas, la neurona central es la que más corriente les aporta. Ambos instantes coinciden con el disparo del potencial de acción que la neurona central acaba de realizar, Fig 4-18. Al producir un potencial de acción, el potencial de membrana de la neurona central se dispara, propiciando el traspaso de corriente positiva a sus neuronas vecinas y generando que crezca el potencial de membrana de las mismas.

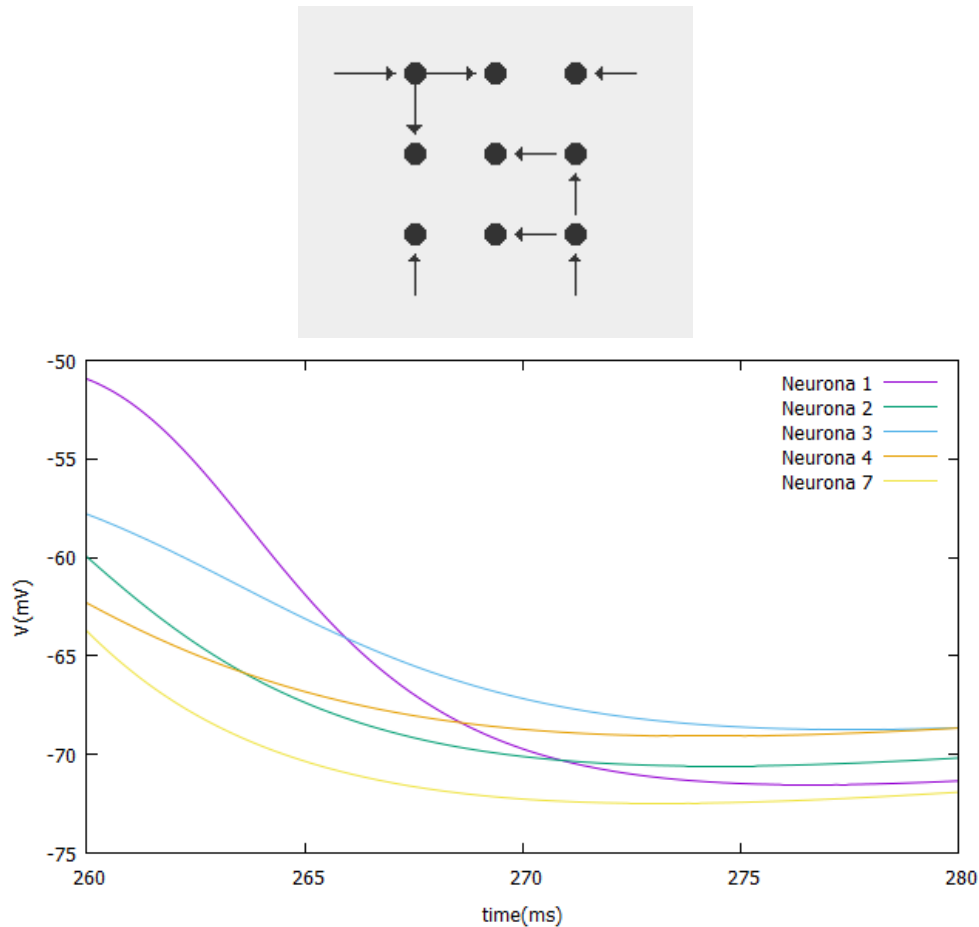


Fig 4-22 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. Arriba movimiento de corrientes. Abajo detalle del potencial de membrana en neuronas vecinas

Para entender mejor la herramienta y los movimientos en la corriente se muestran dos gráficas en la Fig 4-22. La gráfica de arriba muestra las corrientes que se han producido del milisegundo 260 al milisegundo 270, y la de abajo indica los potenciales de membrana de la neurona 1 y de sus vecinas del milisegundo 260 al milisegundo 280. En este periodo de tiempo, la neurona fuerte está en estado de hiperpolarización, ya que acaba de disparar un potencial de acción. En la gráfica de arriba se observa que la neurona 1 es la que más aporta a todas sus vecinas, y la neurona que más le aporta a ella es la número 3. En la gráfica de abajo se comprueba que de las vecinas de la neurona 1, la que tiene un mayor potencial es la neurona 3, por lo que es la neurona que más corriente le traspasa (aunque sea negativa, es la neurona que menos le inhibe). Observamos que todas las neuronas vecinas están inhibiendo a la neurona 1, y en el periodo de tiempo que va del milisegundo 270 al milisegundo 280, se ve cómo la inhibición que le han transmitido sus vecinas produce una bajada de su potencial de membrana. Por el contrario, todas las neuronas vecinas parecen aumentar su potencial debido a la excitación que les ha proporcionado la neurona 1.

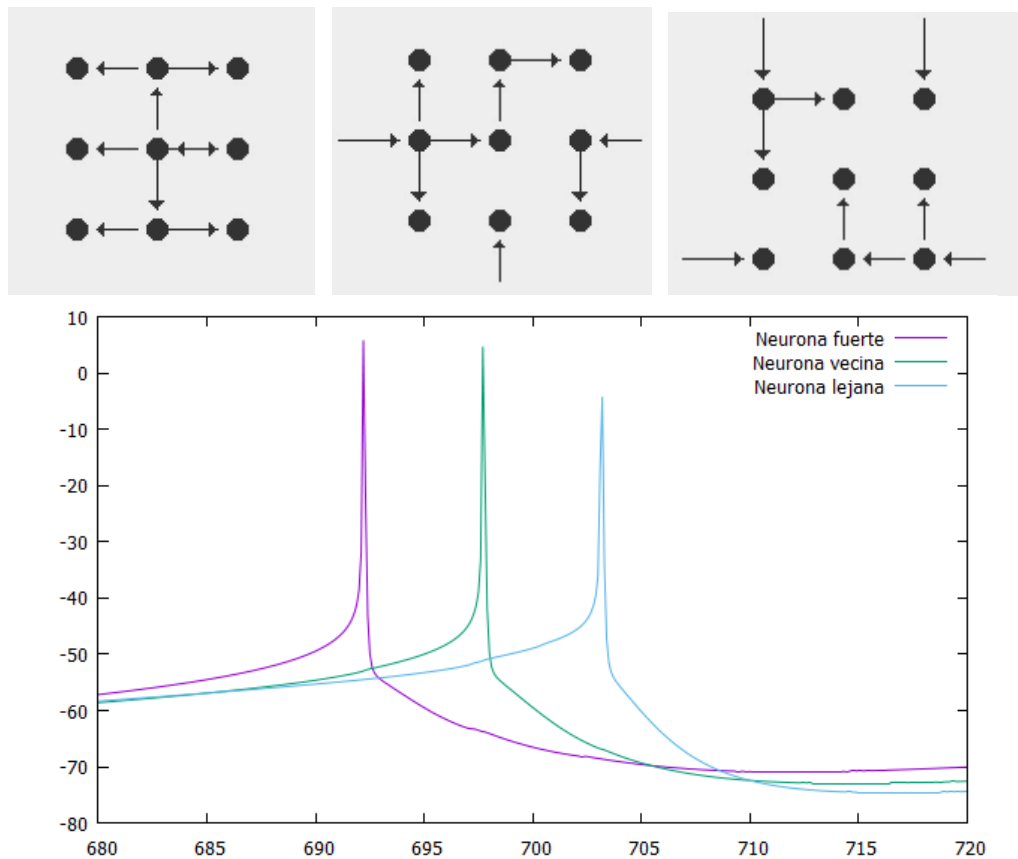


Fig 4-23 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH. Detalle del milisegundo 700. Arriba movimientos de las corrientes en el instante 690 ms(izquierda), 700 ms(centro) y 710 (derecha). Abajo detalle de potenciales de membrana de las neuronas 1, 5 y 6.

En la Fig 4-23 aparece el detalle de la simulación vista en la Fig 4-20, en el que primero se realizaba un potencial de acción de la neurona fuerte (neurona 5), a continuación se producía un potencial de acción de su neurona vecina (neurona 4), e instantes después se producía un disparo de la neurona lejana a la neurona fuerte, pero vecina de la neurona 4: la neurona 1. En la Fig 4-23 se pueden observar cuatro gráficas. En las tres de arriba se muestran los movimientos de las corrientes entre los instantes 680 y 690 ms (gráfica de arriba a la izquierda), entre los instantes 690 y 700 ms (gráfica de arriba en el centro) y entre los instantes 700 y 710 ms (gráfica de arriba a la derecha). En la gráfica de abajo se observa el detalle del potencial de membrana de las tres neuronas. Entre los instantes 680 y 690 ms no se llega a producir ningún potencial de acción, pero el potencial de membrana de la neurona fuerte está creciendo considerablemente, preparándose para el disparo. Como se puede ver en la gráfica de arriba a la izquierda, es la que más corriente positiva proporciona a sus vecinas, ya que tiene un potencial elevado. A pesar de la inhibición que reciba por parte de sus vecinas, el potencial de acción de la neurona fuerte es inevitable y así se produce alrededor del milisegundo 693: Acto seguido entra en estado de hiperpolarización. Esto genera que su neurona vecina (la neurona 4) produzca un potencial de acción alrededor del milisegundo 697. Al estudiar las corrientes en la gráfica del medio, podemos ver cómo la neurona 4 es la que más corriente proporciona a sus vecinas (incluida la neurona 1, que veremos a continuación). La neurona 5, a pesar de haber realizado un potencial, no traspasa mucha corriente en este tramo de 10 ms ya que se pasa casi todo el tramo en estado hiperpolarizado, no obstante es capaz de ser la neurona que más influye en la neurona 2. Aquí se puede observar uno de los problemas de haber cogido un paso tan grande, quedando el disparo camuflado por el posterior estado de hiperpolarización. En el siguiente tramo se produce el potencial de acción de la

neurona 1, mientras que las neuronas 4 y 5 están en estado de hiperpolarización. Las neuronas 4 y 5 ya no aportan corriente positiva a ninguna de sus vecinas y empiezan a recuperarse poco a poco al recibir excitación por parte de sus vecinas, mientras tanto la neurona 1 es capaz de traspasar corriente positiva a sus vecinas.

Se va a realizar ahora una simulación con una mayor conectividad en la red. Aumentaremos la g , siendo $g = 0.1$ ms. Esta conectividad ya se estudió en la sección 4.1.2.3, dónde se comprobó que los movimientos de las corrientes eran muy reducidos por la sincronización que se consigue mediante el acoplamiento alto. El resto de los valores son iguales que en la simulación anterior, con la misma neurona 5 como neurona con un mayor estímulo que el resto. Es interesante estudiar cómo se comporta la red con mayor conectividad y con una neurona fuerte.

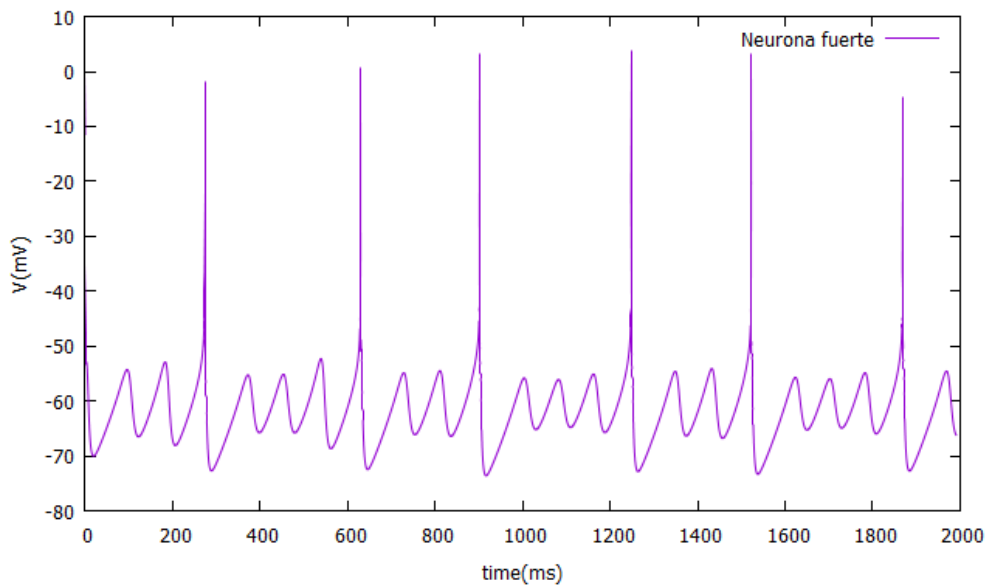


Fig 4-24 Neurona con $I_{app} = 2.0 \mu A/cm^2$ en una red 3x3 neuronas HH, $g=0.1$

En la Fig 4-24 se observa el potencial de membrana de la neurona fuerte, donde la sincronización tan alta ha rebajado considerablemente el número de disparos que es capaz de producir. Esto es debido a que al tener cuatro neuronas inhibiéndola constantemente y al ser una conectividad muy alta, acaba comportándose como ellas. Este comportamiento ya fue estudiado en (Latorre et al., 2013), en donde se demostraba que al aumentar la sincronización se reducía el número de disparos en la red.

En la siguiente gráfica, Fig 4-25, se puede observar cómo la neurona fuerte tiene exactamente las mismas oscilaciones que su neurona vecina. En la neurona fuerte también se observan oscilaciones sub-umbrales de amplitud ligeramente más grande que las de su vecina. Al tener un estímulo más fuerte, continúa transmitiendo corriente positiva a sus neuronas vecinas, pero al recibir corriente negativa de cuatro neuronas evita que dispare tanto, como vimos en la Fig 4-18.

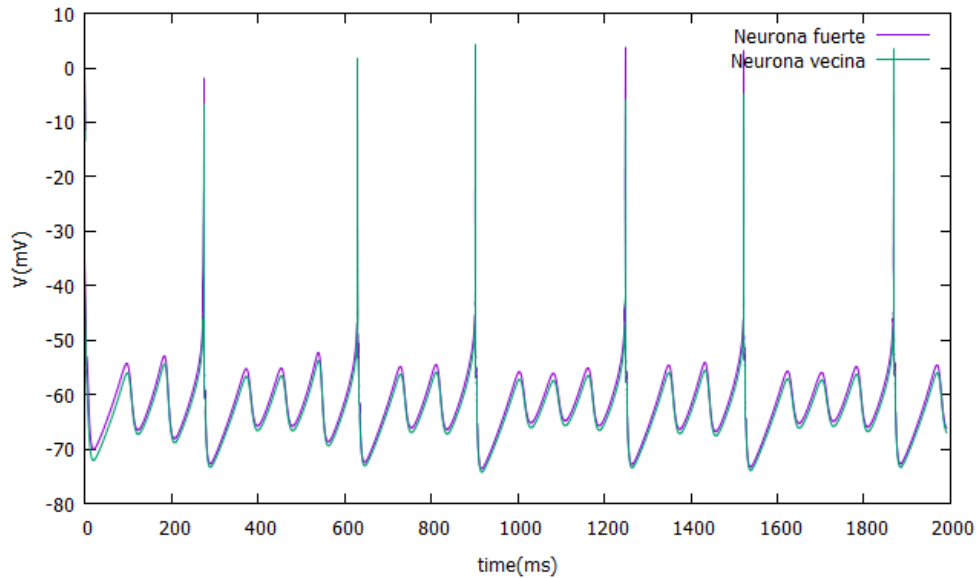


Fig 4-25 Potencial de membrana de la neurona fuerte y una de sus vecinas en una red 3x3 con neuronas HH. $g=0.1$

En la Fig 4-26 se muestran los movimientos de las corrientes en los instantes 150 (izquierda), 550 (centro) y 610 (derecha). Como se puede observar, la neurona fuerte siempre es la que aporta más corriente a todas las vecinas. Ésa es la tónica en toda la simulación, ya que como hemos observado en la Fig 4-25, aunque siga las mismas oscilaciones que sus neuronas vecinas, siempre tiene un potencial de membrana un poco mayor. Es interesante resaltar que, al ir ligeramente por delante, parece que la neurona fuerte es la que marca el ritmo, pero en realidad está coordinándose con el ritmo de sus neuronas vecinas al acoplarse a sus oscilaciones sub-umbrales.

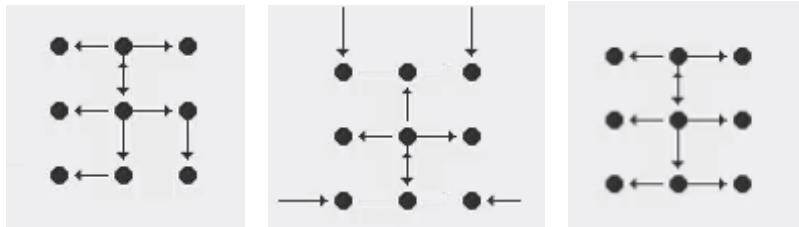


Fig 4-26 Análisis de la corriente en red 3x3 de neuronas HH $g=0.1$. Movimientos de las corrientes en el instante 150 ms (izquierda), 550 ms (centro) y 610 ms (derecha).

4.2.3 Monitorización del flujo de corriente entre una fuente y un sumidero

A continuación se va a realizar una simulación utilizando una red más grande, de 10x10 neuronas, con el modelo de Wang, visto en la sección 3.1.2. Todas las neuronas van a tener un comportamiento normal, recibiendo un estímulo $I_{app} = 1.2 \mu A/cm^2$, excepto dos neuronas con diferentes estímulos. Una tendrá un estímulo mayor, $I_{app}=2 \mu A/cm^2$, siendo la neurona fuerte (neurona roja en Fig 4-27) y la otra tendrá un estímulo menor, $I_{app}=0.0 \mu A/cm^2$, siendo la neurona débil (neurona azul en Fig 4-27). La g en esta primera simulación será $g = 0.015$, simulando una conectividad media vista en la sección 4.1.2.2. Cada neurona estará conectada a los cuatro vecinos más próximos.

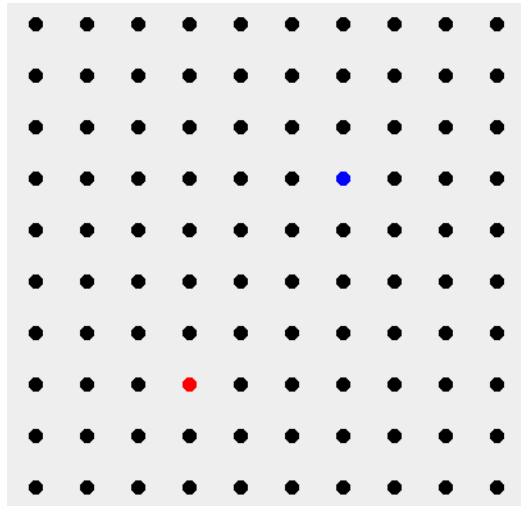


Fig 4-27 Red 10x10 con una neurona fuerte (neurona roja), y una neurona débil (neurona azul)

Para esta simulación se quiere ilustrar el flujo de la corriente, así como demostrar cómo la corriente que impulsa la fuente de la red (la neurona roja), acaba estancada en el sumidero (la neurona azul). Para ello se va a pintar una flecha apuntando a la neurona que más corriente recibe de la fuente. En el siguiente paso de tiempo se pintará la flecha apuntando a la neurona que más corriente reciba de la anterior, y así sucesivamente. Cada paso indica 10 milisegundos en la ejecución. De esta forma se quiere estudiar los patrones espacio-temporales entre fuentes y sumideros descritos en (Latorre et al., 2013), pero desde un punto de vista del flujo de corrientes.

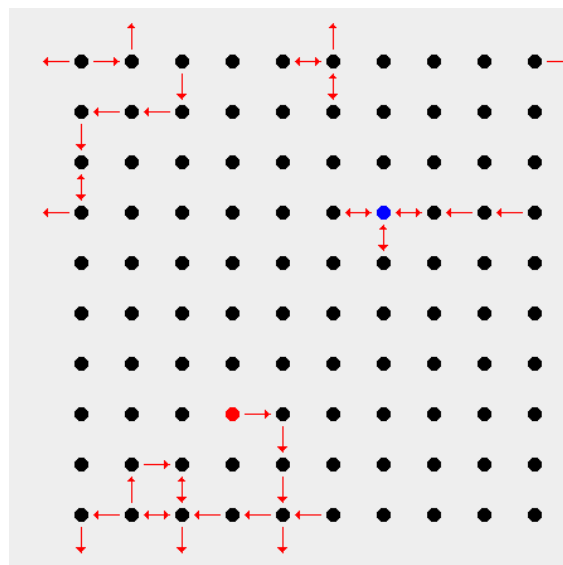


Fig 4-28 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero

En la simulación se produce un camino entre la fuente y el sumidero, Fig 4-28. Este camino tarda 600 ms en llevarse a cabo, durante los primeros 300 ms las corrientes circulan cerca de la fuente. Finalmente se acaba produciendo el efecto sumidero que provoca la neurona sin estímulo. No se puede afirmar que la corriente inicial fuera la responsable de que finalmente se llegará al sumidero, no olvidemos que aquí sólo se está mostrando la corriente más fuerte de la vecina que la recibió por última vez. A todo esto nuestra neurona fuerte, sigue ejerciendo el papel de fuente y sigue generando corrientes que en esta simulación no podemos apreciar. Por otro lado, en esta imagen sí que se puede

apreciar claramente el efecto sumidero, ya que como vemos en el momento en el que la corriente llega a la neurona débil, ya no es capaz de salir de ahí.

Se quiere ahora realizar un experimento con un clúster de neuronas fuertes y un clúster de neuronas débiles. Para ello vamos a otorgar el estímulo fuerte a cuatro neuronas vecinas (fuente) y no vamos a otorgar ningún estímulo a otras cuatro neuronas (sumidero).

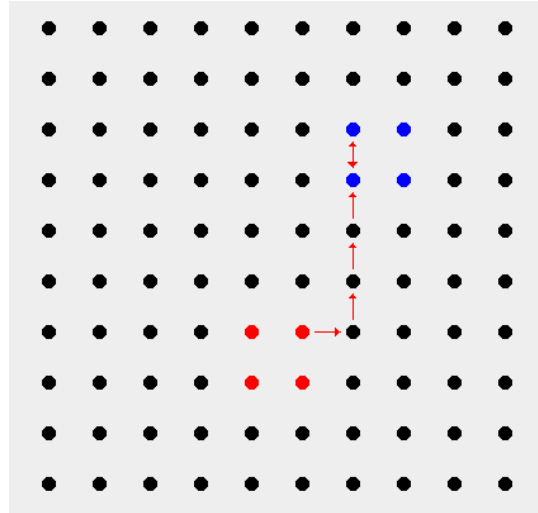


Fig 4-29 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres.

Cómo se puede observar en la Fig 4-29 aquí sí que se produce el efecto esperado. Se produce un movimiento de corriente producido por la fuente que llega directamente hasta el sumidero, se puede comparar con la Fig 10 de (Latorre et al., 2013), en dónde se observaba como se producía un aumento en el potencial de membrana de las neuronas cercanas a la fuente y se iba propagando hasta el sumidero, produciendo así patrones espacio temporales empezados en la fuente hasta el sumidero. Aquí se ha demostrado que lo que produce ese aumento en el potencial de membrana es lógicamente la corriente que se propaga desde la fuente al sumidero.

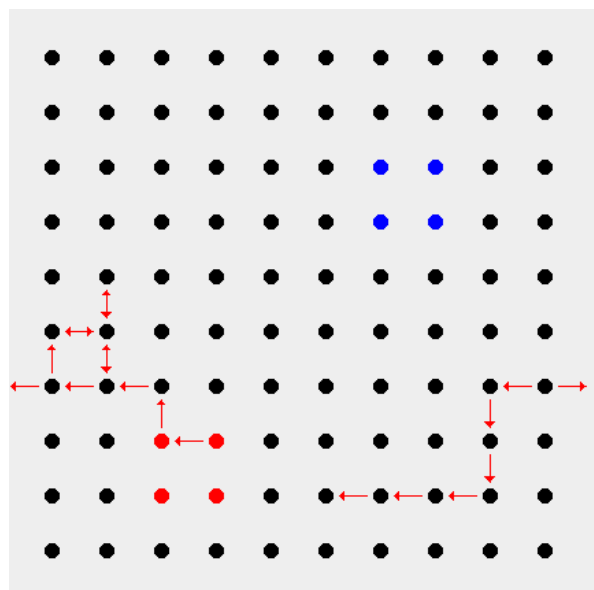


Fig 4-30 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres alejados

Ahora se va a realizar el mismo experimento pero alejando los clústeres. Al alejar los clústeres no se llega a producir el camino entre la fuente y el sumidero, Fig 4-30. Esto es debido a que ahora hay más neuronas entre la fuente y el sumidero y es más difícil que la corriente se propague hasta el sumidero. Se va a realizar otra simulación manteniendo los clústeres alejados pero aumentando la conectividad de la red, siendo la $g = 0.1$, una conectividad alta. Al aumentar la conectividad de la red sí que se produce ese camino desde la fuente al sumidero, Fig 4-31.

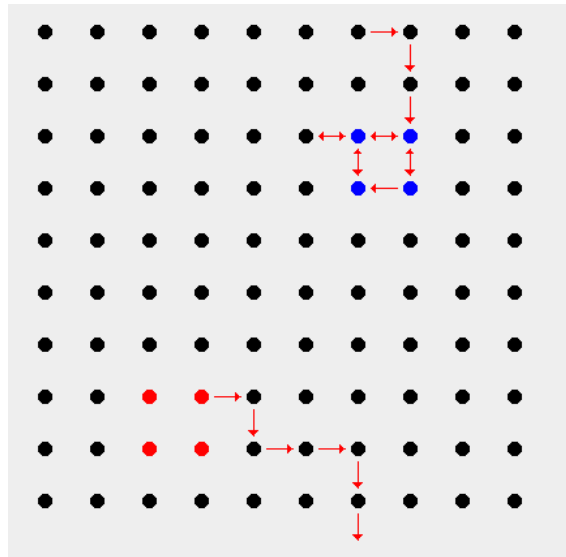


Fig 4-31 Camino de la corriente entre la fuente y el sumidero. Con clústeres alejados. Aumentamos la conectividad siendo $g=0.1$.

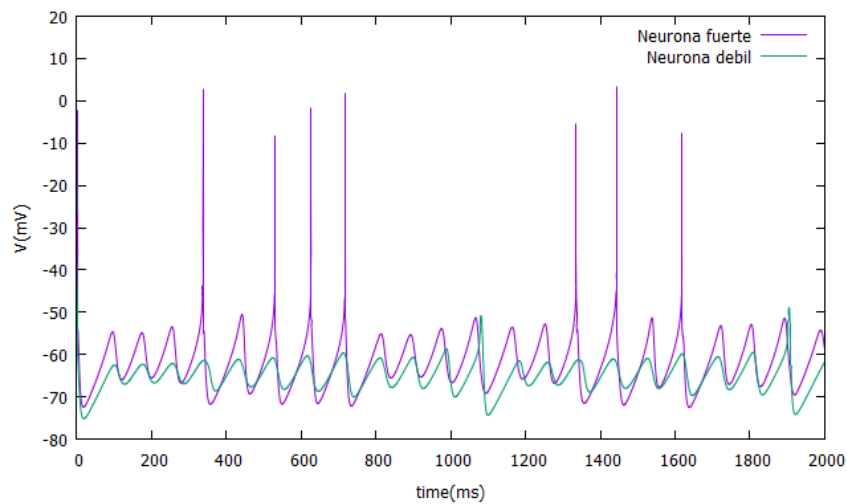


Fig 4-32 Potencial de membrana de una de las neuronas fuente y una de las neuronas sumidero en la ejecución con $g = 0.1$

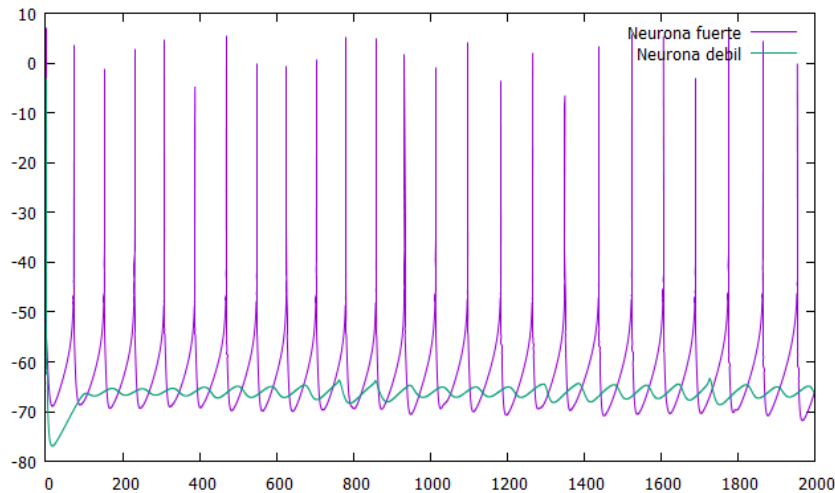


Fig 4-33 Potencial de membrana de una de las neuronas fuente y una de las neuronas sumidero en la ejecución con $g = 0.015$

En la Fig 4-32 se muestra los potenciales de membrana de una de las neuronas fuente y de una de las neuronas sumidero para esta última simulación. Se produce una sincronización total en las oscilaciones que se producen en la red, sólo que en el caso de la neurona fuerte se producen disparos y en el caso de la neurona débil oscilaciones sub-umbrales. Se puede observar cómo la neurona fuerte ya no produce tantos potenciales de acción como antes debido a la inhibición de las neuronas vecinas. En la Fig 4-33 se observa el potencial de membrana de la simulación de la Fig 4-30, donde la $g = 0.015$, se muestra también los potenciales de una neurona fuerte y una neurona débil, y como se puede observar no hay una sincronización entre ambas, las dos mantienen sus comportamientos naturales. Queda demostrado cómo la conectividad de las neuronas es un factor clave para la sincronización de la red y para la creación de caminos de corriente entre la fuente y el sumidero.

Por último, se va a realizar una última simulación mostrando las flechas en el otro formato, mostrando qué vecina es la que más corriente está aportando a una neurona dada. Como se puede ver en la Fig 4-34, las neuronas del clúster estimulado son las que más aportan a sus vecinas. Éstas, a su vez, también aportan a sus otras vecinas, y así se van produciendo caminos hasta el clúster sumidero que no aportan corriente a ninguna vecina, solo la absorben.

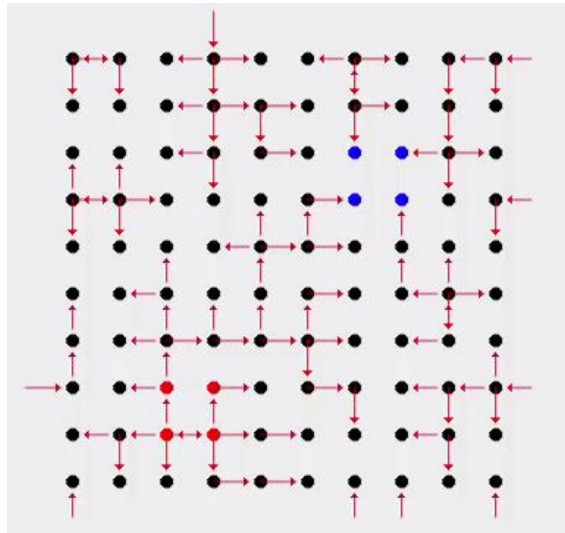


Fig 4-34 Imagen de la red 10x10 mostrando las flechas para mostrar que neurona me aporta más corriente

4.2.4 Comparativa de la evolución del potencial de membrana con el flujo de corrientes en una red neuronal.

En esta sección se quiere realizar una comparativa de la evolución del potencial de membrana, con los movimientos en la red vistos en la sección anterior. Para visualizar la evolución del potencial de membrana se va a realizar un programa en Matlab que genera un video a partir de las imágenes del estado de la red. Cada neurona se mostrará con un determinado color dependiendo de su potencial de acción, siendo los colores fríos para el estado de hiperpolarización y los colores calientes para los potenciales de acción. Se quiere ejecutar este video con el del movimiento de las corrientes. El video de las corrientes muestra 10 milisegundos de la simulación cada 2 segundos de visualización. Por tanto, en Matlab se va a producir una imagen con el potencial de la red cada 0.1 milisegundos y se van a generar 50 imágenes por segundo, generando así 5 milisegundos del estado de la red en 1 segundo, igualando así el ritmo de 10 milisegundos cada dos segundos del video de los movimientos de las corrientes. Esta diferencia es necesaria ya que en ambos videos buscamos cosas diferentes, en el video de las corrientes buscamos poco movimiento para poder estudiar las flechas, mientras que en el video de los potenciales buscamos más movimiento para así poder apreciar las evoluciones de los colores. Al juntar ambos videos, se estará reproduciendo el mismo momento de la red.

4.2.4.1 Modelo de Wang

Se va a generar una simulación en una red neuronal de 15x15 neuronas con el modelo de Wang. Todas las neuronas van a tener un comportamiento normal, recibiendo un estímulo $I_{app} = 1.2 \mu A/cm^2$, excepto dos clústeres de seis neuronas cada uno con diferentes estímulos. Uno tendrá un estímulo mayor, $I_{app}=2 \mu A/cm^2$, simulando la fuente de corriente vista en el capítulo anterior. El otro tendrá un estímulo menor, $I_{app}=0.0 \mu A/cm^2$ y actuará de sumidero. La g en esta primera simulación será $g = 0.015$, simulando una conectividad media vista en la sección 4.1.2.2. Cada neurona estará conectada a los cuatro vecinos más próximos. [Enlace al video de la simulación.](#)

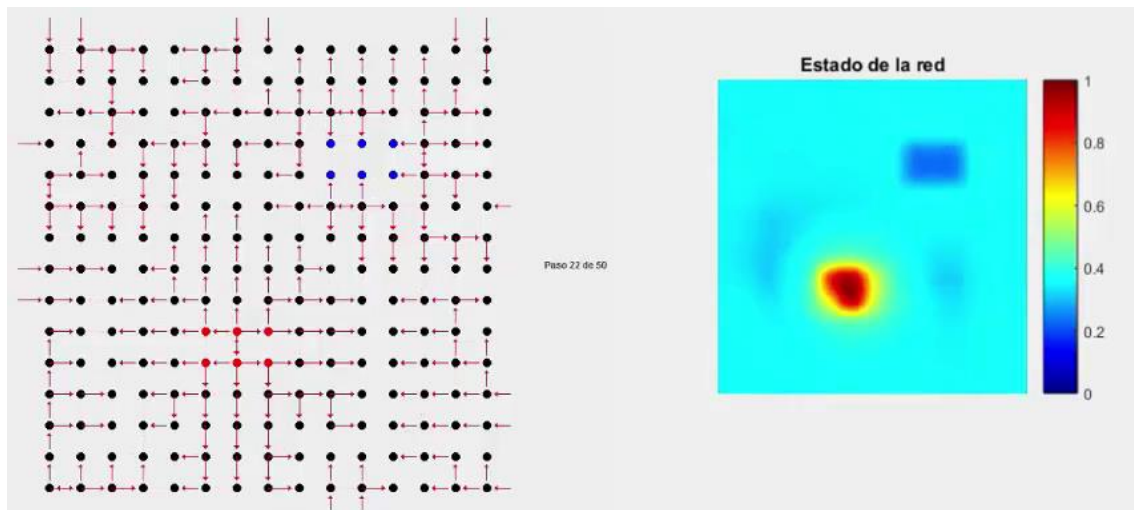


Fig 4-35 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 220ms.

En la Fig 4-35 se muestra un ejemplo de la simulación comentada previamente. Tenemos las dos imágenes que estudian el estado de la red, a la izquierda los movimientos correspondientes al flujo de las corrientes, estudiados previamente, y a la derecha se muestra el estado de los potenciales de membrana de la red. Cada neurona tiene asociado un color dependiendo de su potencial de membrana. A la derecha del video hay una escala normalizada de los valores que pueden tomar las neuronas. En el momento de captura de la imagen, se está produciendo un potencial de acción en las neuronas del clúster con el mayor estímulo. Como se puede observar en la gráfica de la izquierda, las neuronas del clúster transmiten corriente positiva a todas sus vecinas. También se observa cómo las neuronas del clúster sin estímulo están de un azul más oscuro que el resto, con menos potencial. En la gráfica de la izquierda también se puede observar como reciben corriente de sus vecinas.

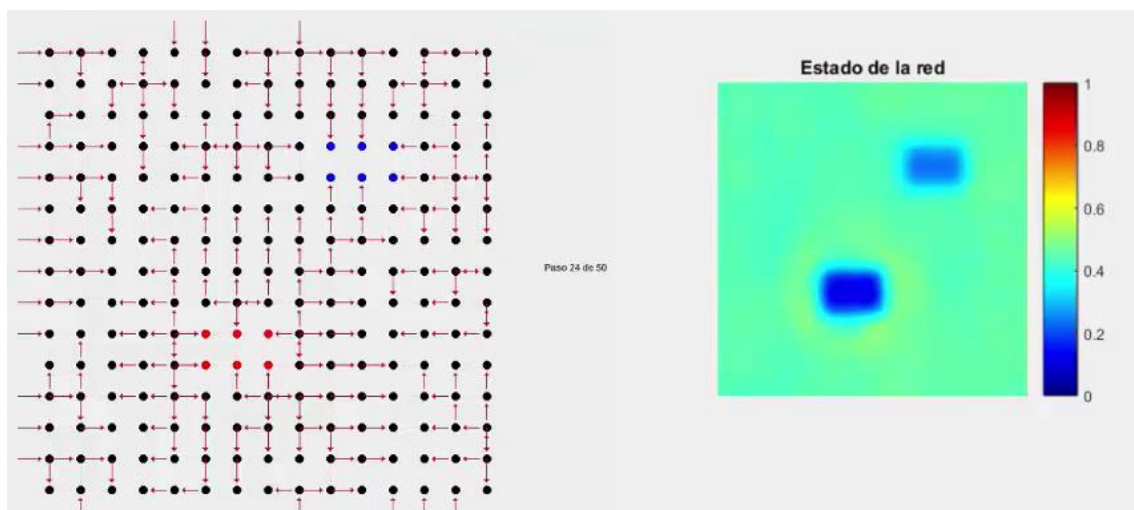


Fig 4-36 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 240ms.

Instantes después del disparo, Fig 4-36, se observa como las neuronas del clúster entran en estado de hiperpolarización y como son las vecinas las que ahora le aportan corriente

a ellas. Como se puede observar en la gráfica del potencial de membrana, esas neuronas ahora tienen un color más amarillento, lo que quiere decir que ha aumentado su potencial. Las neuronas alrededor del clúster también aportan a sus neuronas vecinas más alejadas del clúster, propagando así la corriente por toda la red.

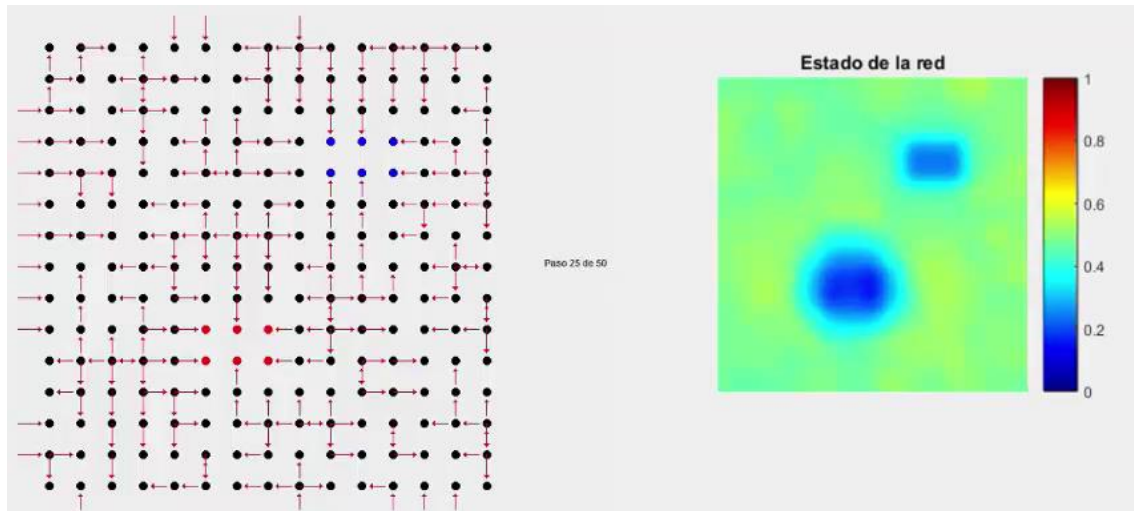


Fig 4-37 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.015$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 250ms.

Pasados 10 milisegundo se observa, Fig 4-37, como la corriente se sigue traspasando por toda la red, las neuronas cercanas al clúster vuelven a estar azul claritas y las neuronas más lejanas están ahora de un color amarillo, lo que quiere decir que ha aumentado su potencial de membrana. Como se observa en la gráfica de la izquierda, se está produciendo un movimiento de corriente en ese sentido, corriente que acabará siendo absorbida por el sumidero.

Ahora se va a aumentar la sincronización de la red ($g = 0.1$). Como se observó en el capítulo anterior, al aumentar la sincronización las neuronas del clúster disparan menos al recibir una mayor inhibición por parte de sus vecinas. Comprobaremos ahora si siguen generando patrones espacio-temporales. [Enlace al video de la simulación.](#)

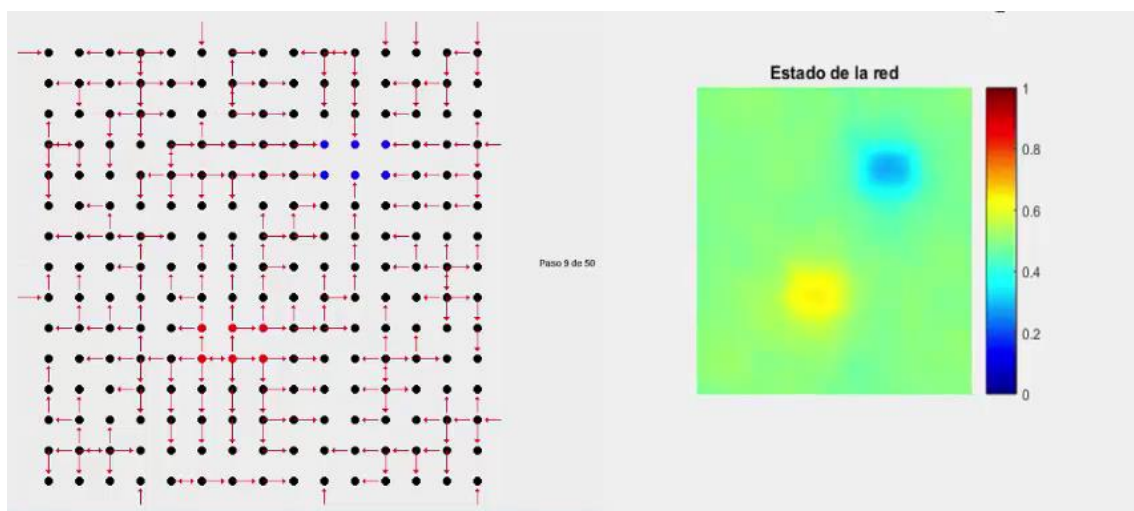


Fig 4-38 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 90ms.

Como se puede observar en la Fig 4-38, el clúster fuente sigue excitando toda la red. En la gráfica de la izquierda se observa cómo la corriente se mueve desde el clúster hasta propagarse por toda la red. Ese detalle no se puede ver en la gráfica de la derecha, simplemente se muestra cómo toda la red se está excitando. En el milisegundo 110, Fig 4-39, se observa cómo cae el potencial de membrana de las neuronas del clúster, sin llegarse a producir un potencial de acción. Como se ha comentado previamente, con tanta sincronización no siempre consiguen disparar las neuronas del clúster, ya que reciben la inhibición de muchas neuronas vecinas. Es muy curioso observar el comportamiento de la corriente en la gráfica de la izquierda. Nuestra fuente se ha convertido en un sumidero por momentos. Toda la corriente en 100 neuronas a la redonda va directamente al clúster. Este comportamiento se ha producido al excitar toda la red y entrar de repente en estado de hiperpolarización. Todas las neuronas que estaban excitadas ahora son las que se dedican a excitar a las neuronas del clúster. En el milisegundo 120, Fig 4-40, ya no es solo el sumidero de la corriente las neuronas del clúster si no todas sus vecinas. Toda la red está proporcionándolas corriente. En el milisegundo 130, Fig 4-41, las neuronas del clúster empiezan a proporcionar corriente a sus vecinas. Éstas siguen en estado de hiperpolarización y aparte de recibir corriente de las neuronas del clúster, reciben corriente de toda la red. De hecho, las neuronas que están conectadas a las vecinas del clúster entran en estado de hiperpolarización y empiezan a recibir corriente de toda la red también. En el milisegundo 150, Fig 4-42, el clúster y sus vecinas ya están empezando a propagar corriente a toda la red, se puede observar como hay un anillo que absorbe toda la corriente de la red alrededor del clúster. Anteriormente creíamos que el clúster generaba todos los patrones espacio-temporales, pero se está demostrando que toda la red está contribuyendo a ir excitando esos anillos que cada 10 milisegundos se van alejando del clúster, generando los patrones espacio-temporales. En el milisegundo 170, Fig 4-43, se vuelve a una situación similar a la Fig 4-38, en donde el clúster vuelve a transmitir corriente a toda la red.

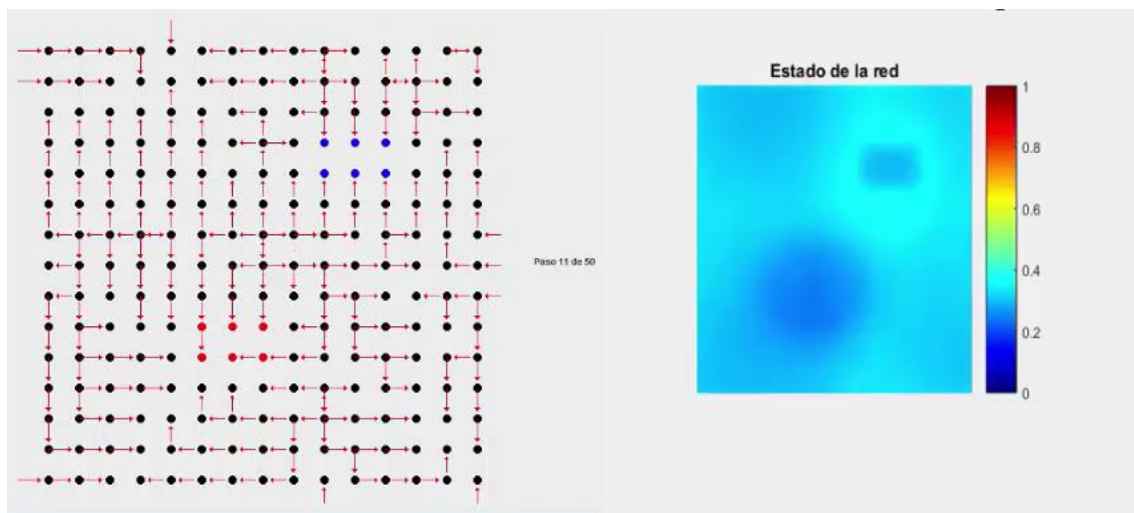


Fig 4-39 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 110ms.

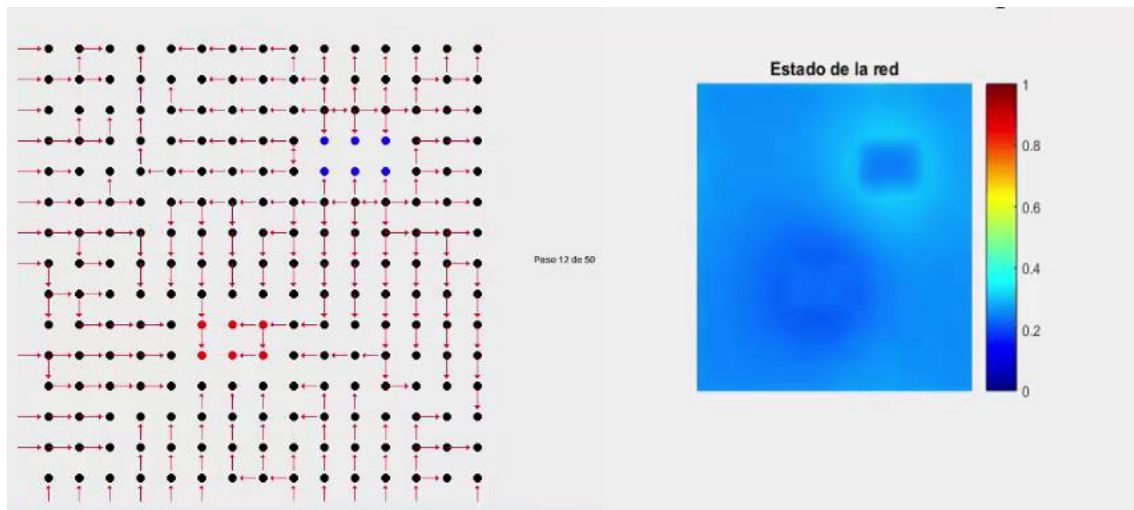


Fig 4-40 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 120ms.

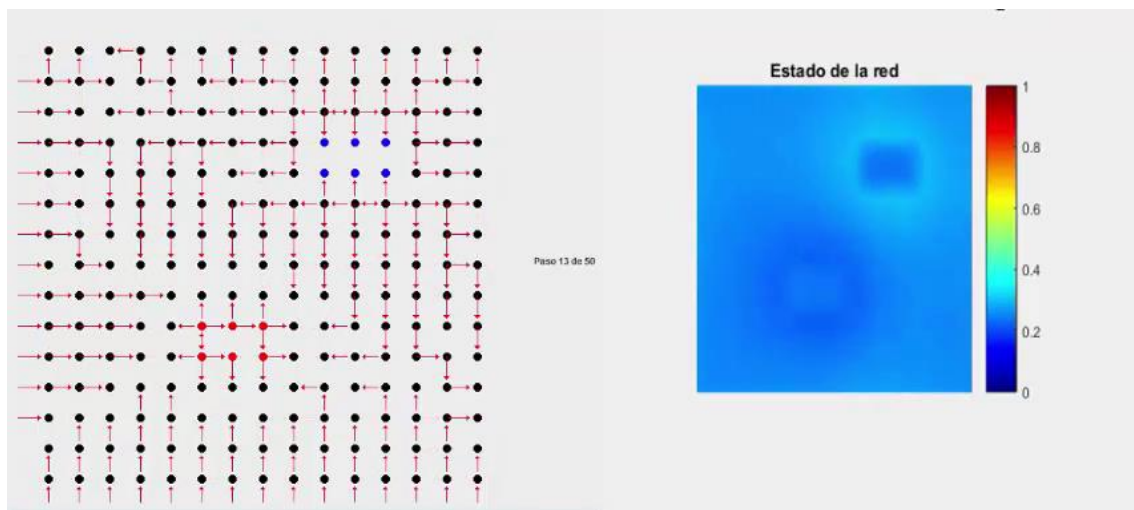


Fig 4-41 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 130ms.

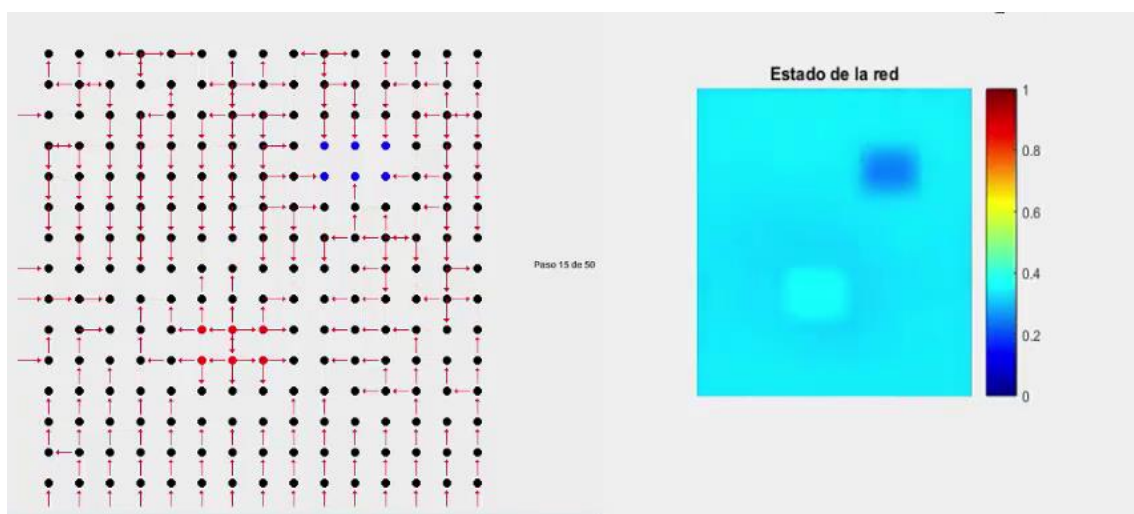


Fig 4-42 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 150ms.

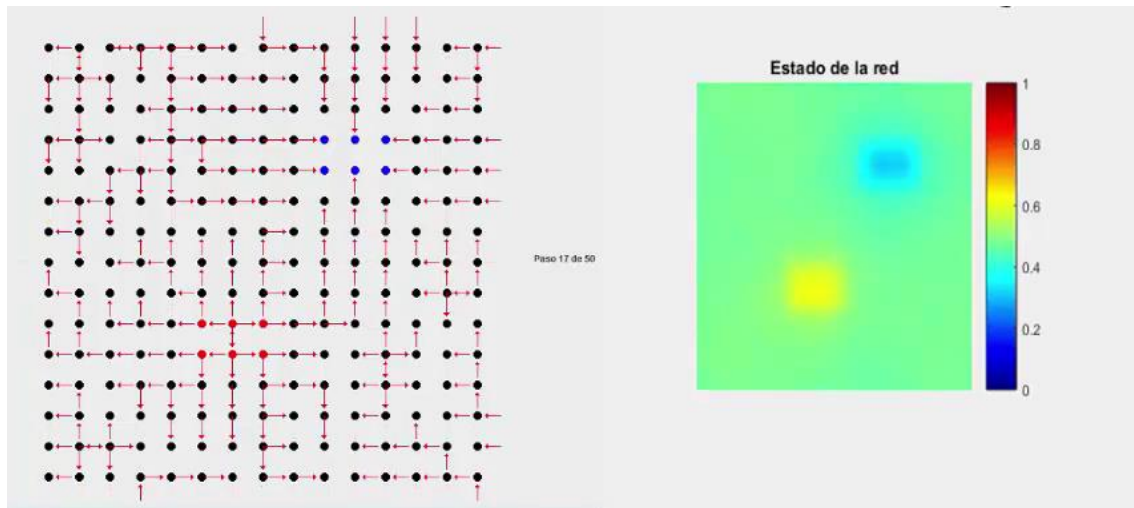


Fig 4-43 Red neuronal 15x15. Modelo Wang $g=0.1$. A la izquierda movimientos de las corrientes. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 170ms.

Se va a realizar ahora una simulación generando un camino que muestre sólo la corriente máxima para cada instante de tiempo, visto en el capítulo anterior. De esta manera podemos estudiar el estado del potencial de membrana mientras se producía ese camino. [Enlace al video de la simulación.](#)

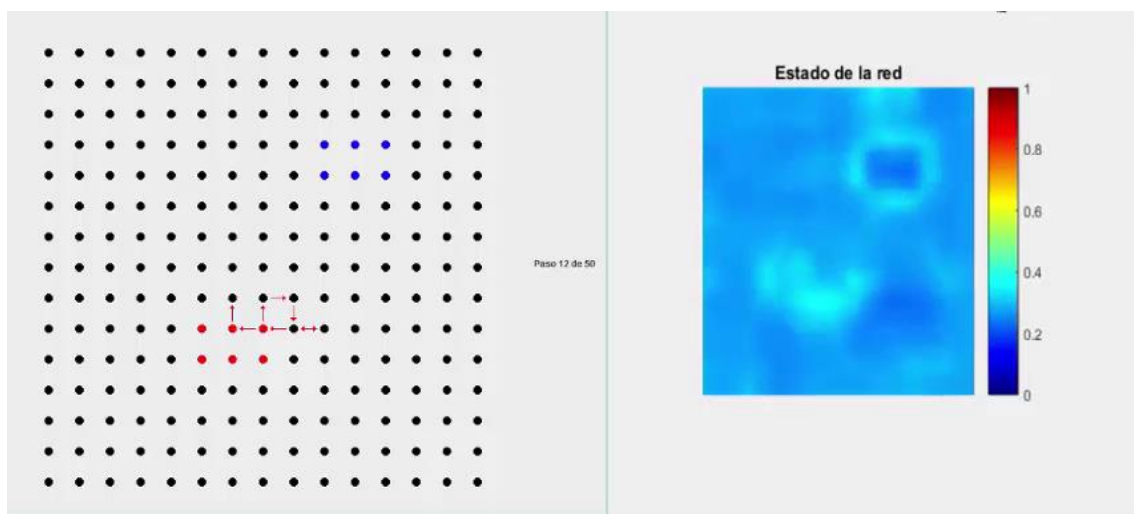


Fig 4-44 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 120ms

Tras unos instantes iniciales dando vueltas alrededor de las neuronas cercanas al clúster, Fig 4-44, la corriente máxima vuelve al clúster y se produce movimiento hacia arriba. Como se ve en la gráfica del potencial de la membrana, aún no se ha producido un potencial de acción. La corriente que se está moviendo es la producida debido a que el potencial de membrana del clúster es mayor al del resto de neuronas. Todavía no se sabe si se va a producir un potencial de acción o una oscilación sub-umbral.

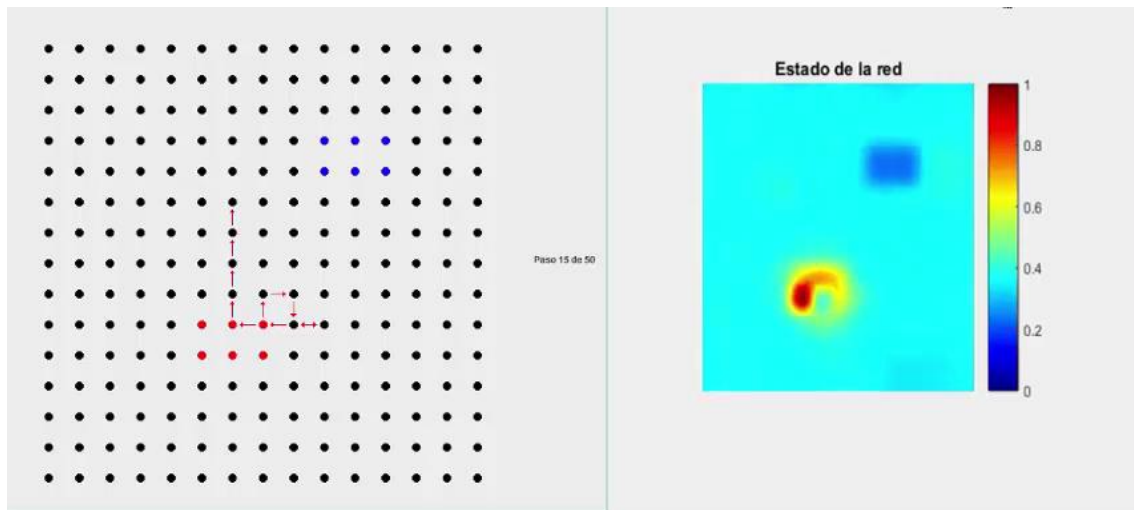


Fig 4-45 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 150ms

Finalmente, instantes después se produce el disparo en el clúster, Fig 4-45. Observamos que la corriente sigue moviéndose hacia arriba aunque todavía no se ha producido el patrón espacio-temporal producido por ese disparo.

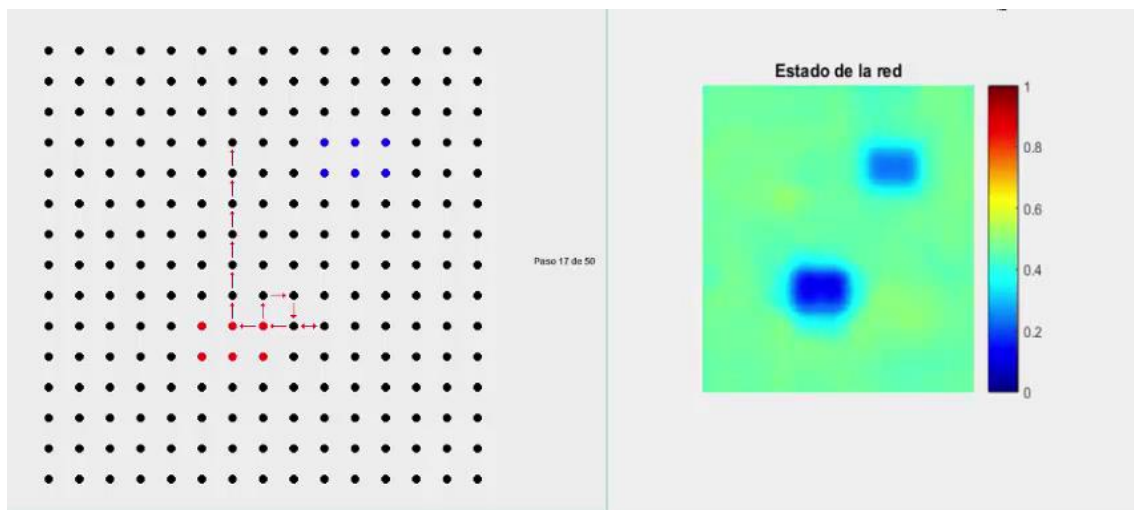


Fig 4-46 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 170ms

Ahora sí que se observa, Fig 4-46, como se propaga el patrón espacio temporal, ya que todas las neuronas aumentan su potencial de membrana debido al potencial de acción producido instantes previos en el clúster. Cómo se observa en la gráfica de la corriente, ésta sigue moviéndose hacia arriba.

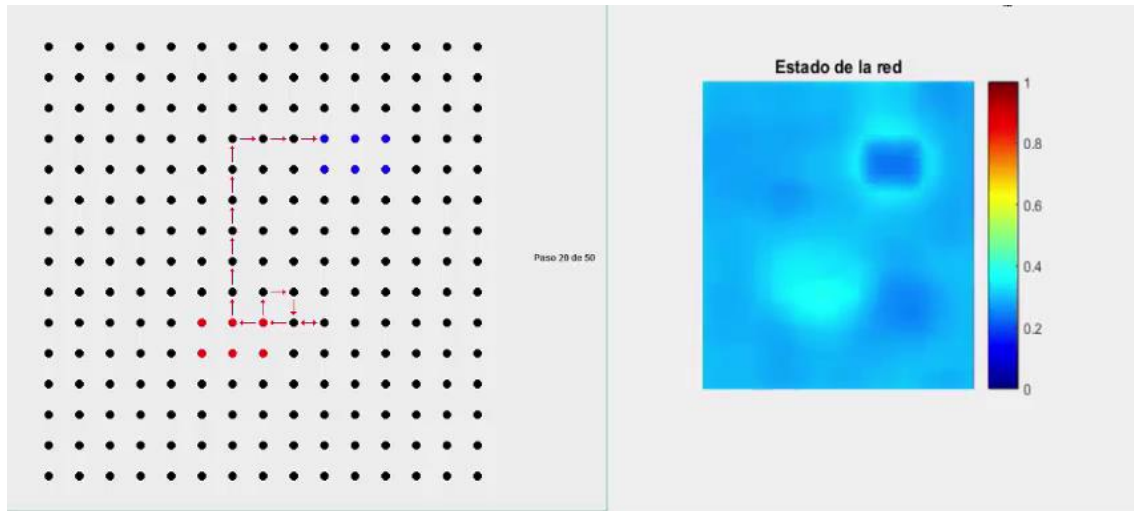


Fig 4-47 Red neuronal 15x15. Modelo Wang. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red. Instante 200ms

Finalmente, la corriente llega al sumidero, Fig 4-47. Se observa cómo el sumidero es de un color azul más oscuro mientras que las neuronas que le rodean son de un azul más claro.

Como se acaba de demostrar, no ha sido el potencial de acción el que ha empezado todo este camino hacia el sumidero. Lo ha empezado una oscilación sub-umbral en el clúster, y luego el potencial de acción ha llegado a mitad del recorrido y ha impulsado la corriente hacia arriba. En el capítulo anterior se pensaba que todo este camino había sido provocado por patrón espacio temporal, y en realidad han contribuido varias oscilaciones producidas por el clúster. Esto es un efecto de la visualización de las corrientes en donde se muestra los movimientos cada 10 ms, y se necesitan 9 movimientos para llegar al clúster, 90 ms, mientras que un patrón espacio temporal puede durar 20 ms.

4.2.4.2 Modelo Hindmarsh-Rose

En esta sección se utiliza el modelo de Hindmarsh-Rose capaz de generar ráfagas de potenciales de acción. Se va a realizar una simulación en una red de 15x15 neuronas Hindmarsh-Rose con comportamiento caótico. La g en esta primera simulación será $g = 0.1$, simulando la conectividad media vista en la sección 4.1.1.1. Cada neurona estará conectada a las cuatro vecinas más próximas. [Enlace al video de la simulación.](#)

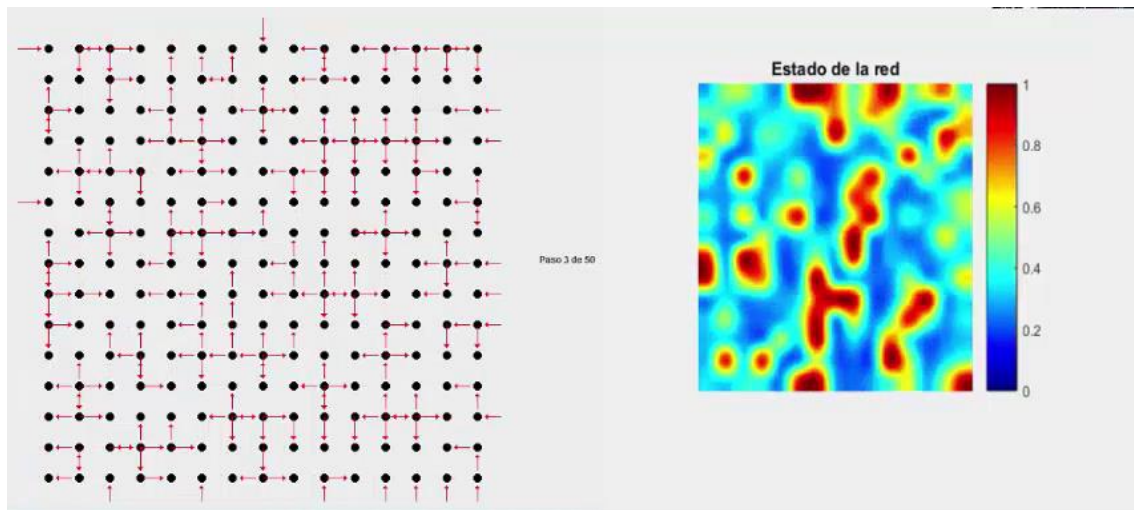


Fig 4-48 Red neuronal 15x15. Modelo Hindmarsh-Rose $g = 0.1$. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red.

Al realizar la simulación se ha visto, Fig 4-48, que es imposible seguir el comportamiento en ráfagas mediante nuestra herramienta con los parámetros utilizados. Cada 10 unidades de tiempo, cuando se pintan las flechas, ha habido muchísimos potenciales de acción a lo largo de toda la red, por lo que es imposible saber que está pasando y hacia dónde se mueve la corriente. En la gráfica de la derecha de la Fig 4-48 tampoco somos capaces de saber que está pasando. El comportamiento en ráfagas visto de esta manera hace muy difícil su estudio.

Se ha realizado otra simulación aumentando la conectividad con el fin de esclarecer este comportamiento, pero el resultado ha sido parecido (Fig 4-49) [Enlace al video de la simulación](#). Las neuronas están más sincronizadas, pero hay demasiada variación en los potenciales en toda la red para poder seguir las corrientes. Futuros desarrollos de la herramienta deben tener esto en cuenta para automatizar la elección de los parámetros de la herramienta y permitir su sincronización con la visualización del potencial.

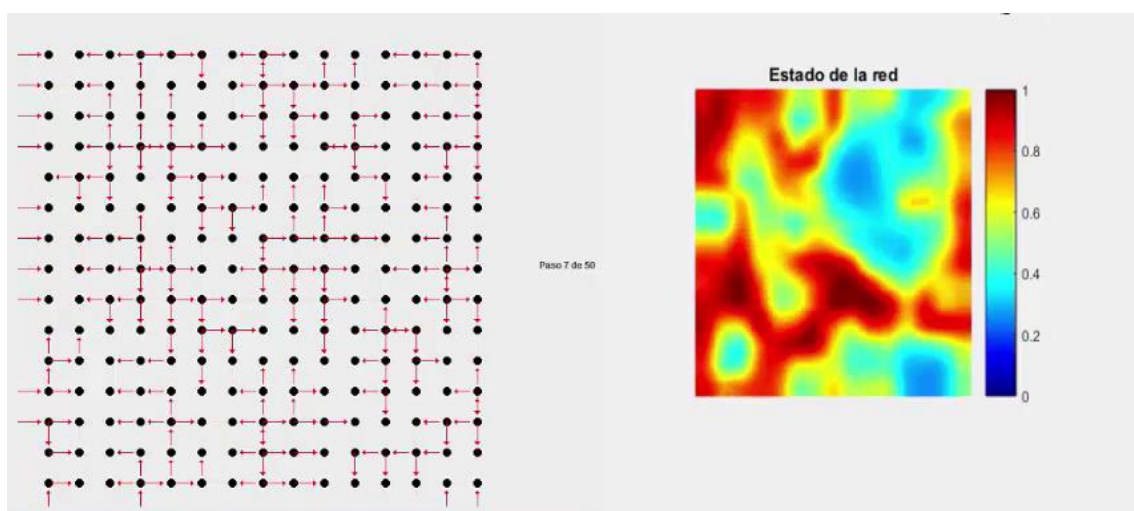


Fig 4-49 Red neuronal 15x15. Modelo Hindmarsh-Rose $g = 0.4$. A la izquierda se muestra el camino por donde pasa la corriente máxima. A la derecha estado de los potenciales de membrana de la red.

5 Conclusiones y trabajo futuro

5.1 Conclusiones

La comunicación eléctrica entre dos neuronas deriva en la sincronización de ambas células, siendo el nivel de sincronización en las oscilaciones sub-umbrales y en los potenciales de acción dependiente de la magnitud de la conductancia del acoplamiento (Chen & DeHaan, 1993; Galarreta & Hestrin, 2001; Latorre et al., 2013; Perez Velazquez & Carlen, 2000; P. Varona, Torres, Abarbanel, Rabinovich, & Elson, 2001; Watanabe, 1958; Q. Yang & Michelson, 2001). En trabajos anteriores se ha estudiado en detalle la sincronización de los potenciales de membrana en redes neuronales conectadas eléctricamente y la creación de patrones espacio-temporales que se transmiten a lo largo de la red, pero aún no se había estudiado los flujos que siguen las corrientes en estas redes. Este trabajo se ha centrado en analizar cómo afectan los flujos de corriente a la actividad de una red neuronal puesto que la información que recibe cada neurona corresponde a estas corrientes.

Primero se ha analizado la corriente que se transmite en un circuito mínimo entre dos neuronas conectadas eléctricamente. Esta corriente fluye en ambos sentidos dependiendo del potencial de membrana que tengan en cada momento, tendiendo a que ambas neuronas sincronicen su actividad conforme se aumenta la conductancia sináptica. En general se observa que las variaciones rápidas de los potenciales de las respectivas neuronas producen desincronizaciones transitorias que resultan en corrientes que vuelven a sincronizarlas de nuevo. Se ha comprobado cómo, con una conectividad muy alta el flujo inicial de corrientes hace que muy rápidamente la sincronización sea absoluta y por tanto no se produzca intercambio de corriente posterior. Para acoplamientos débiles la actividad es independiente, puesto que las corrientes sinápticas no tienen apenas amplitud. Por tanto, para el análisis de redes se ha utilizado un acoplamiento moderado.

Para analizar los flujos de corriente en redes, se ha desarrollado una herramienta capaz de representar la dirección de la corriente, ya que en la actualidad no existe ninguna capaz de visualizar la corriente de forma sencilla. Esta herramienta permite analizar en detalle la propagación de la corriente por la red. Es capaz de representar los patrones espacio-temporales y de señalar los recorridos de las corrientes.

Se han realizado simulaciones en redes pequeñas con una neurona con un mayor estímulo que el resto. Se ha demostrado que esta neurona es capaz de transmitir corriente a sus neuronas vecinas, que a su vez traspasan corriente a sus otras vecinas, generando un aumento del potencial de membrana en toda la red.

Posteriormente, en redes más grandes, se ha podido demostrar que son estos movimientos de corriente los que han generado los patrones espacio-temporales observados en el potencial de membrana (Latorre et al., 2013; Pablo Varona et al., 2002). También se ha probado cómo esa corriente sigue desplazándose aunque no haya variación aparente en el potencial de membrana. Las oscilaciones sub-umbrales, propias del modelo de Wang estudiado (Wang, 1993), provocan movimientos de corrientes a lo largo de toda la red que permiten la creación posterior de esos patrones. . Es interesante recalcar que las sinapsis eléctricas permiten que la corriente fluya en ambos sentidos en la red, propiciando que un clúster de neuronas sea al mismo tiempo fuente y sumidero de

corriente en distintos momentos. Se ha observado que todas las neuronas de la red contribuyen a la creación de los anillos característicos de la propagación de patrones espacio-temporales de potencial, y que no es sólo una labor del clúster de neuronas con mayor estímulo. Este clúster, al tener una mayor fuente de corriente, excita a toda la red. Cuando baja su potencial, ya sea después de un disparo o después de una oscilación sub-umbral, recibe corriente positiva de toda la red. Según va creciendo el potencial del clúster, disminuye el potencial de las neuronas adyacentes. Esto es debido al traspaso de corriente positiva que recibe el clúster de las células vecinas. En este caso, la red sigue dando corriente positiva a ese anillo de neuronas vecinas alrededor del clúster, y las neuronas del clúster también empiezan a traspasar corriente positiva hacia ellas. Estos anillos se irán produciendo con neuronas cada vez más alejadas al clúster. Por tanto, son las neuronas del clúster las que originan esos patrones espacio-temporales, pero todas las neuronas de la red contribuyen a que se mantengan, propaguen y modulen según las características de las corrientes que reciben. Todas contribuyen a que se transmita información en función del estímulo a toda la red mediante el intercambio de corrientes. Estos anillos no se observan con tanta claridad en la representación del potencial de membrana de la red. Se observa cómo aumenta el potencial de la red pero no se observa qué neuronas son las que están aportando corriente para que se produzca ese aumento.

Finalmente, se ha demostrado que pintando para cada neurona una flecha hacia donde fluye su corriente, se puede observar la trayectoria entre una fuente (clúster de neuronas con un mayor estímulo) y un sumidero (clúster de neuronas sin estímulo). Estos caminos están sujetos a la conectividad de la red. A mayor conectividad, mayor facilidad y rapidez para que la fuente transmita la corriente hacia el sumidero.

5.2 Trabajo futuro

5.2.1 Mejoras en la herramienta

La herramienta que se ha diseñado muestra el flujo de corrientes en una red neuronal acoplada eléctricamente, pero tiene varias limitaciones que acotan el tipo de estudio que se puede realizar con ella. La primera limitación es que la herramienta requiere dibujar flechas cuya dirección tiene que observarse y esto limita el número máximo de neuronas que se pueden observar simultáneamente. Otra de las limitaciones que tiene la herramienta es que es difícil captar lo que ocurre globalmente en todo momento en la red. Si pintamos las flechas en pasos muy cortos perdemos el foco de lo que está pasando, dando importancia a pequeños movimientos de corrientes y olvidándonos de los patrones que se producen en la red. Si pintamos las flechas en pasos largos, como ha sido el caso en nuestro estudio, nos centramos más en los patrones, pero perdemos el foco en los pequeños movimientos sub-umbrales.. Otra limitación es que en la versión actual todas las flechas tienen el mismo tamaño sea cual sea esa corriente, por lo que se le da la misma importancia a un traspaso de corriente pequeño que a uno grande, limitando la visualización de las características del flujo de información. Versiones futuras mejorarán esta representación con colores que indique el signo y magnitud de las corrientes y con un auto calibrado del tiempo y tamaño de la representación.

5.2.2 Ampliaciones al estudio de la corriente

Una posible vía de estudio interesante puede ser el análisis de conexiones sinápticas rectificadas, es decir el acoplamiento eléctrico no simétrico entre neuronas con variación de la conectividad entre dos neuronas para cada uno de los sentidos, y también con una conductancia que pueda depender del valor del potencial. Este tipo de conexión existe entre neuronas biológicas. Otro aspecto a estudiar es el papel de una conectividad heterogénea en forma de distintas conductancia de acoplamiento en la red. Incluso se podría abordar una gestión dinámica de esos pesos, es decir, que la red sea capaz de aprender con una regla de aprendizaje sináptico que modifique la conductancia en función de la actividad. Esta variación da lugar a muchas posibilidades y es una línea muy interesante de estudio.

Otra futura línea de trabajo es mezclar sinapsis eléctricas con sinapsis químicas para simular las partes del cerebro en donde ambas sinapsis se desarrollan de forma conjunta, como ocurre en la oliva inferior. Estas líneas de trabajo se podrían explorar con la herramienta desarrollada y sus futuras mejoras.

Como se ha visto en el capítulo anterior, no se ha conseguido realizar el estudio de flujos de corriente para el modelo en ráfagas de Hindmarsh-Rose (Hindmarsh & Rose, 1984), ya que es demasiado rápido y fluye demasiada corriente en todos los sentidos como para poder sacar en claro alguna conclusión. Una auto calibración del tiempo de representación en la herramienta será fundamental para que en un trabajo futuro se pueda realizar un estudio de los flujos de corrientes para comportamientos en ráfagas.

6 Referencias

- Abascal, F., & Zardoya, R. (2013). Evolutionary analyses of gap junction protein families. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1828(1), 4–14. <http://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.02.007>
- Belousov, A. B., & Fontes, J. D. (2013). Neuronal gap junctions: Making and breaking connections during development and injury. *Trends in Neurosciences*.
- Benardo, L. S., & Foster, R. E. (1986). Oscillatory behavior in inferior olive neurons: mechanism, modulation, cell aggregates. *Brain Research Bulletin*, 17(6), 773–784.
- Bennett, M. V. L. (2000). Electrical synapses, a personal perspective (or history). *Brain Research Reviews*.
- Bennett, M. V. L., & Zukin, R. S. (2004). Electrical Coupling and Neuronal Synchronization in the Mammalian Brain. *Neuron*, 41(4), 495–511. [http://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00043-1](http://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00043-1)
- Blatow, M., Rozov, A., Katona, I., Hormuzdi, S. G., Meyer, A. H., Whittington, M. A., ... Monyer, H. (2003). A novel network of multipolar bursting interneurons generates theta frequency oscillations in neocortex. *Neuron*, 38(5), 805–817.
- Bruzzone, R., & Dermietzel, R. (2006). Structure and function of gap junctions in the developing brain. *Cell and Tissue Research*.
- Buzsáki, G., & Wang, X.-J. (2012). Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience*.
- Chang, Q., Gonzalez, M., Pinter, M. J., & Balice-Gordon, R. J. (1999). Gap junctional coupling and patterns of connexin expression among neonatal rat lumbar spinal motor neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 19(24), 10813–10828.
- Chen, Y. hua, & DeHaan, R. L. (1993). Temperature dependence of embryonic cardiac gap junction conductance and channel kinetics. *The Journal of Membrane Biology*, 136(2), 125–134.
- Connors, B. W., & Long, M. a. (2004). Electrical synapses in the mammalian brain. *Annual Review of Neuroscience*, 27(Bennett 1977), 393–418. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131128>
- De Gruijl, J. R., Bazzigaluppi, P., de Jeu, M. T. G., & de Zeeuw, C. I. (2012). Climbing Fiber Burst Size and Olivary Sub-threshold Oscillations in a Network Setting. *PLoS Computational Biology*, 8(12).
- Deans, M. R., & Paul, D. L. (2001). Mouse horizontal cells do not express connexin26 or connexin36. *Cell Communication & Adhesion*, 8(4-6), 361–366.

- Deans, M. R., Volgyi, B., Goodenough, D. A., Bloomfield, S. A., & Paul, D. L. (2002). Connexin36 is essential for transmission of rod-mediated visual signals in the mammalian retina. *Neuron*, 36(4), 703–712.
- Dere, E., & Zlomuzica, A. (2012). The role of gap junctions in the brain in health and disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(1), 206–217. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.05.015>
- French, C. R., Sah, P., Buckett, K. J., & Gage, P. W. (1990). A voltage-dependent persistent sodium current in mammalian hippocampal neurons. *The Journal of General Physiology*, 95(6), 1139–1157.
- Galarreta, M., & Hestrin, S. (2001). Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nature Reviews. Neuroscience*, 2(6), 425–433.
- Goodenough, D. A., & Paul, D. L. (2003). Beyond the gap: functions of unpaired connexon channels. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 4(4), 285–294.
- Goodenough, D. A., & Paul, D. L. (2009). Gap junctions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*.
- Hindmarsh, J. L., & Rose, R. M. (1984). A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character. Royal Society (Great Britain)*, 221(1222), 87–102.
- Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117(1-2), 500–544. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WC7-4GP2506-4/2/8a68ac710fc6dd933c684747f30d96f3>
- Hormuzdi, S. G., Pais, I., LeBeau, F. E. N., Towers, S. K., Rozov, A., Buhl, E. H., ... Monyer, H. (2001). Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. *Neuron*, 31(3), 487–495.
- Huguenard, J. R., & Prince, D. A. (1991). Slow inactivation of a TEA-sensitive K current in acutely isolated rat thalamic relay neurons. *Journal of Neurophysiology*, 66(4), 1316–1328.
- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in Neurosciences*.
- Jacobson, G. A., Rokni, D., & Yarom, Y. (2008). A model of the olivo-cerebellar system as a temporal pattern generator. *Trends in Neurosciences*, 31(12), 617–625.
- Kandler, M., & Katz, L. C. (1995). Neuronal coupling and uncoupling in the developing nervous system. *Current Opinion in Neurobiology*.

- Katori, Y., Lang, E. J., Onizuka, M., Kawato, M., & Aihara, K. (2010). Quantitative modeling of spatio-temporal dynamics of inferior olive neurons with a simple conductance-based model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*.
- Landisman, C. E., Long, M. A., Beierlein, M., Deans, M. R., Paul, D. L., & Connors, B. W. (2002). Electrical synapses in the thalamic reticular nucleus. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(3), 1002–1009.
- Latorre, R., Aguirre, C., Rabinovich, M. I., & Varona, P. (2013). Transient dynamics and rhythm coordination of inferior olive spatio-temporal patterns. *Frontiers in Neural Circuits*, 7(September), 138. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763220&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Leznik, E., & Llinás, R. (2005). Role of gap junctions in synchronized neuronal oscillations in the inferior olive. *Journal of Neurophysiology*, 94(4), 2447–2456.
- Llinas, R., Baker, R., & Sotelo, C. (1974). Electrotonic coupling between neurons in cat inferior olive. *Journal of Neurophysiology*, 37(3), 560–571.
- Llinás, R., & Yarom, Y. (1981). Electrophysiology of mammalian inferior olivary neurones in vitro. Different types of voltage-dependent ionic conductances. *The Journal of Physiology*, 315, 549–567.
- Long, M. A., Deans, M. R., Paul, D. L., & Connors, B. W. (2002). Rhythmicity without synchrony in the electrically uncoupled inferior olive. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(24), 10898–10905.
- Manor, Y., Rinzel, J., Segev, I., & Yarom, Y. (1997). Low-amplitude oscillations in the inferior olive: a model based on electrical coupling of neurons with heterogeneous channel densities. *Journal of Neurophysiology*, 77(5), 2736–2752.
- Mas, C. et al. (2004). Association of the connexin36 gene with juvenile myoclonic epilepsy. *J. Med. Genet.*, 41, 93.
- Mentis, G. Z., Díaz, E., Moran, L. B., & Navarrete, R. (2002). Increased incidence of gap junctional coupling between spinal motoneurons following transient blockade of NMDA receptors in neonatal rats. *The Journal of Physiology*, 544(Pt 3), 757–764.
- Mercer, A. (2012). Electrically coupled excitatory neurones in cortical regions. *Brain Research*, 1487, 192–197. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.069>
- Mylvaganam, S., Ramani, M., Krawczyk, M., & Carlen, P. L. (2014). Roles of gap junctions, connexins, and pannexins in epilepsy. *Frontiers in Physiology*, 5 MAY(May), 1–12. <http://doi.org/10.3389/fphys.2014.00172>
- Nakazawa, K., Zsiros, V., Jiang, Z., Nakao, K., Kolata, S., Zhang, S., & Belforte, J. E. (2012). GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*.

- Niculescu, D., & Lohmann, C. (2013). Gap Junctions in Developing Thalamic and Neocortical Neuronal Networks. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, bht175–. Retrieved from <http://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2013/07/10/cercor.bht175.full#ref-62><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843439>
- Park, W.-M., Wang, Y., Park, S., Denisova, J. V, Fontes, J. D., & Belousov, A. B. (2011). Interplay of chemical neurotransmitters regulates developmental increase in electrical synapses. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(16), 5909–5920.
- Penzes, P., Buonanno, A., Passafaro, M., Sala, C., & Sweet, R. A. (2013). Developmental vulnerability of synapses and circuits associated with neuropsychiatric disorders. *Journal of Neurochemistry*.
- Pereda, A. E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews. Neuroscience*, 15(4), 250–63. <http://doi.org/10.1038/nrn3708>
- Pereda, A. E., Curti, S., Hoge, G., Cachope, R., Flores, C. E., & Rash, J. E. (2013). Gap junction-mediated electrical transmission: Regulatory mechanisms and plasticity. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*.
- Perez Velazquez, J. L., & Carlen, P. L. (2000). Gap junctions, synchrony and seizures. *Trends in Neurosciences*.
- Plant, R. E., & Kim, M. (1976). Mathematical description of a bursting pacemaker neuron by a modification of the Hodgkin-Huxley equations. *Biophysical Journal*, 16(3), 227–244.
- Rabinovich, M. I., Torres, J. J., Varona, P., Huerta, R., & Weidman, P. (1999). Origin of coherent structures in a discrete chaotic medium. *Physical Review. E, Statistical Physics, Plasmas, Fluids, and Related Interdisciplinary Topics*, 60(2 Pt A), R1130–R1133. <http://doi.org/10.1103/PhysRevE.60.R1130>
- Rabinovich, M. I., Varona, P., Selverston, A. I., & Abarbanel, H. D. I. (2006). Dynamical principles in neuroscience. *Reviews of Modern Physics*, 78(4).
- Rash, J. E., Staines, W. A., Yasumura, T., Patel, D., Furman, C. S., Stelmack, G. L., & Nagy, J. I. (2000). Immunogold evidence that neuronal gap junctions in adult rat brain and spinal cord contain connexin-36 but not connexin-32 or connexin-43. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(13), 7573–7578.
- Sheng, M., Sabatini, B. L., & Südhof, T. C. (2012). Synapses and Alzheimer's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(5), 10.
- Spain, W. J., Schwindt, P. C., & Crill, W. E. (1991). Post-inhibitory excitation and inhibition in layer V pyramidal neurones from cat sensorimotor cortex. *The Journal of Physiology*, 434, 609–626.

- Suzuki, S. S., & Smith, G. K. (1985). Single-cell activity and synchronous bursting in the rat hippocampus during waking behavior and sleep. *Experimental Neurology*, 89(1), 71–89.
- Todd, K. L., Kristan, W. B., & French, K. A. (2010). Gap junction expression is required for normal chemical synapse formation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15277–15285. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2331-10.2010>
- Torben-Nielsen, B., Segev, I., & Yarom, Y. (2012). The generation of phase differences and frequency changes in a network model of Inferior Olive subthreshold oscillations. *PLoS Computational Biology*, 8(7).
- Traub, R. D., Whittington, M. a., Buhl, E. H., LeBeau, F. E. N., Bibbig, A., Boyd, S., ... Baldeweg, T. (2001). A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia*, 42(2), 153–170. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.26900.x>
- Varona, P., Aguirre, C., Torres, J. J., Abarbanel, H. D. I., & Rabinovich, M. I. (2002). Spatio-temporal patterns of network activity in the inferior olive. *Neurocomputing*. [http://doi.org/10.1016/S0925-2312\(02\)00458-7](http://doi.org/10.1016/S0925-2312(02)00458-7)
- Varona, P., Torres, J. J., Abarbanel, H. D. I., Rabinovich, M. I., & Elson, R. C. (2001). Dynamics of two electrically coupled chaotic neurons: Experimental observations and model analysis. *Biological Cybernetics*, 84(2), 91–101.
- Velarde, M. G., Nekorkin, V. I., Makarov, V. A., Makarenko, V. I., & Llinás, R. R. (2004). Clustering behavior in a three-layer system mimicking olivo-cerebellar dynamics. *Neural Networks*, 17(2), 191–203.
- Wang, X. J. (1993). Ionic basis for intrinsic 40 Hz neuronal oscillations. *Neuroreport*, 5(3), 221–224.
- Watanabe, A. (1958). The interaction of electrical activity among neurons of lobster cardiac ganglion. *Journal of Physiology*, 8, 305–318.
- Wei, C.-J., Xu, X., & Lo, C. W. (2004). Connexins and cell signaling in development and disease. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 20, 811–838. <http://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.19.111301.144309>
- Willecke, K., Eiberger, J., Degen, J., Eckardt, D., Romualdi, A., Güldenagel, M., ... Söhl, G. (2002). Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biological Chemistry*.
- Yang, Q., & Michelson, H. B. (2001). Gap junctions synchronize the firing of inhibitory interneurons in guinea pig hippocampus. *Brain Research*, 907(1-2), 139–143.
- Yang, X. D., Korn, H., & Faber, D. S. (1990). Long-term potentiation of electrotonic coupling at mixed synapses. *Nature*, 348(6301), 542–545.

Zoidl, G., Kremer, M., Zoidl, C., Bunse, S., & Dermietzel, R. (2008). Molecular diversity of connexin and pannexin genes in the retina of the zebrafish *Danio rerio*. *Cell Communication & Adhesion*, 15(1), 169–183.